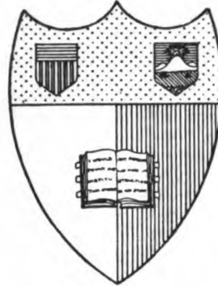

ANNEX
LIBRARY
B





ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN WÜRZBURG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN BADEN-BADEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN — PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN BADEN-BADEN

Achtundachtzigster Band

(Mit 4 Tafeln, 4 Abbildungen und 45 Kurven)



LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1920

27/X/21 S

A504807

Erstes und zweites Heft

Ausgegeben am 5. Oktober 1920

Seite

I. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg. (Damaliger Vorstand: Prof. Dr. E. St. Faust): Stoffwechselversuche an Hunden während der Gewöhnung an Morphin und während des Morphinhungers. (Auszug aus einer von der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg im Jahre 1912 preisgekrönten Arbeit.) Von Dr. phil. et med. Konrad Schübel 1

II. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig: Die Nikotinwirkung am isolierten Froschherz. Von Johannes Hett. 30

III. Aus dem Pharmakologischen Institut zu Heidelberg: Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes. 2. Mitteilung. Von Hermann Freund. (Mit 7 Kurven im Text) 39

IV. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg: Über die Beziehungen zwischen Hyperglykämie und Glykosurie beim experimentellen Adrenalindiabetes. Von Dr. Fritz Hildebrandt. (Mit 9 Kurven im Text) 80

Drittes und viertes Heft

Ausgegeben am 5. November 1920

V. Aus dem Pharmakologischen Institut in Zürich: Zur Kenntnis der Chemie und Pharmakologie des Digitoxins und seiner Spaltungsprodukte. Von M. Cloetta. 113

VI. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin. (Direktor: Prof. Dr. Heffter): Die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen. II. Mitteilung: Arsen und Chinin. Von Dr. med. S. G. Zondek. (Mit 4 Kurven im Text) 158

VII. Aus dem städtischen Krankenhaus Sandhof (neurologische Klinik der Universität Frankfurt a. M.) (Stellvertretender Direktor: Privatdozent Dr. W. Alwens): Über einen Antagonismus zwischen Pilokarpin und Adrenalin. Beitrag zur Innervation der Schweißdrüsen. Von Dr. Ernst Billigheimer 172

VIII. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.: Untersuchungen über den Synergismus von Giften. V. Guanidin-Barytmischungen. Von Hermann Fühner. 179

IX. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen: Über das Minutenvolum des Herzens beim Hunde und über den Einfluß des Coffeins auf die Größe des Minutenvolums. Von Johannes Bock und Johannes Buchholtz. (Mit 2 Abbildungen und 2 Kurven) 192

Seite

X. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg:
Wärmeregulation und Eiweißumsatz. Von Hermann Freund. (Mit 5 Tabellen im Text) 216

Fünftes und sechstes Heft

Ausgegeben am 21. Dezember 1920

XI. Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses München rechts der Isar:
Über die Vergiftung durch Pilze aus der Gattung Inocybe (Rißpilze und Faserköpfe). Von Dr. C. Fahrig. (Mit 1 Tafel) 227

XII. Aus dem klinischen Institut der II. medizinischen Klinik (Direktor: Prof. v. Müller):
Bakterien und Blutfarbstoff. Von Prof. Dr. H. Kämmerer. (Mit 1 Abbildung, 1 Schema und 3 Tafeln). 247

XIII. Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht:
Adsorption von Giften an Bestandteile des tierischen Körpers. I. Das Bindungsvermögen von Serum und Hirnsubstanz für Kokain. Von Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen und L. Eerland. (Mit 1 Abbildung und 3 Kurven). 287

XIV. Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht:
Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte. I. Mitteilung. Von W. Storm van Leeuwen und C. van den Broeke. (Mit 8 Kurven im Text). . . 304

XV. Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht:
Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte. II. Mitteilung. Von Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen und M. v. d. Made. (Mit 6 Kurven im Text) 318

XVI. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen:
16. Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund seiner spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen durch Hydroxylionen. Von Dr. Walther Jacobj 333

XVII. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers. IV. Mitteilung: Die Wirkung auf die glatte Muskulatur des Blutegels. Von Privat-Dozent Dr. Georg Joachimoglu. (Mit 6 Kurven im Text). 364

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft 371

I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
(Damaliger Vorstand: Prof. Dr. E. St. Faust.)

Stoffwechselversuche an Hunden während der Gewöhnung an Morphin und während des Morphinhungers.

(Auszug aus einer von der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg im Jahre 1912 preisgekrönten Arbeit.)

Von

Dr. phil. et med. Konrad Schübel.

Die nachstehenden Untersuchungen[1]) wurden in der Absicht unternommen, einen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach den Ursachen der bei Morphinisten häufig beobachteten schweren Entwöhnungserscheinungen zu liefern.

Dabei war meines Erachtens die Frage zu beantworten, ob beim morphingewöhnten Menschen oder Tier, nach plötzlicher Entziehung des Morphins irgendwelche Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Zentralnervensystems auf direktem oder indirektem Wege nachzuweisen seien, dann aber auch die Stoffwechselvorgänge im allgemeinen, sowohl während der Gewöhnung als während der Entwöhnung genauer zu verfolgen, um daraus gegebenenfalls gewisse Schlüsse auf das chemische Verhalten des Zentralnervensystems oder auf sonstige abnorme, chemische Vorgänge im Organismus ziehen zu können.

Die Wirkungen ein- oder mehrmaliger Injektionen kleiner Morphinmengen auf den Gasaustausch und den allgemeinen Stoffwechsel

1) Die vorliegende Arbeit konnte infolge des Krieges und anderer äußerer Umstände halber nicht früher veröffentlicht werden. Die mir zugängliche Literatur der letzten Jahre wurde noch verwendet.

haben v. Böck[1]) und v. Böck und Bauer[2]) schon in den Jahren 1871 und 1874 zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht. Sie experimentierten an Hunden und Katzen und beobachteten, unter Einhaltung von 3—4tägigen Perioden, so daß also von einer Gewöhnung in diesen Versuchen kaum die Rede sein kann, Gewichtsabnahme der Versuchstiere, trotz geringen N-Ansatzes, der durch verminderte Zersetzung N-haltiger Körperbestandteile erklärt wurde. Außerdem zeigten die Tiere Verdauungsstörungen, verlangsamte Resorption der Nahrung und endlich Vergrößerung des respiratorischen Quotienten.

Auch Kratschmer[3]) und später J. Seegen[4]) haben Stoffwechseluntersuchungen unter dem Einfluß kleiner Morphingaben angestellt. Ersterer untersuchte hauptsächlich die Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung, letzterer den Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel. (Nähere Angaben hierüber siehe unten S. 9.)

Über die Resorptionsfähigkeit des Verdauungstraktus.

Zunächst galt es, die Stoffwechselvorgänge im allgemeinen genauer zu verfolgen — und zwar sowohl während der Gewöhnung als nach plötzlicher Entziehung des Morphins — dann aber insbesondere zu prüfen, ob etwa beim morphingewöhnten Menschen oder Tier nach plötzlicher Entziehung des Morphins bestimmte und charakteristische, auf chemischem Wege nachweisbare Veränderungen in der Zusammensetzung des Zentralnervensystems aufzufinden seien, wobei insbesondere der Nukleinstoffwechsel, d. h. Purinbasen- und Phosphorsäureausscheidung zu verfolgen waren.

Von den Klinikern und Pathologen sind tiefgreifende Veränderungen zahlreicher Organe und Organgebiete bei Morphinisten beobachtet worden. Danach war zu erwarten, daß häufig wiederholte, chronische Morphinzufuhr nicht ohne Wirkung auf den allgemeinen Stoffwechsel bleiben könne. Ja, es schien geradezu geboten, durch

1) H. v. Böck, Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweißes unter dem Einfluß von Morphium, Chinin und arseniger Säure. Zeitschr. f. Biol. 1871, Bd. 7, S. 418.

2) H. v. Böck und J. Bauer, Über den Einfluß einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Tieren. Ebenda 1874, Bd. 10, S. 336.

3) Dr. Kratschmer, Über Zucker- und Harnstoffausscheidung beim Diabetes mellitus unter dem Einfluß von Morphium, kohlen- und schwefelsaurem Natron. Sitzungsber. d. k. Wien. Akad. 1872, Bd. 66, III. Abtlg., Oktoberheft.

4) J. Seegen, Über die Einwirkung einiger Gifte auf Zuckerbildung und Zuckerumsetzung im Tierkörper. Wiener med. Wochenschr. 1888, Nr. 28 und 29. Zentralbl. f. die med. Wissensch. 1888, Nr. 14 und 15.

Versuche an Tieren das Verhalten des Stoffwechsels zunächst bei der Morphingewöhnung genauer zu untersuchen. Man durfte hoffen, aus den so erhaltenen Resultaten gegebenenfalls wichtige Schlüsse ziehen zu dürfen, die zur Aufklärung der Ursachen der am Menschen beobachteten Erscheinungen führen oder wenigstens dazu beitragen können.

Derartige Untersuchungen müssen naturgemäß auch die Grundlage bilden für die Beurteilung des Verhaltens des Stoffwechsels bei der Morphinentziehung, d. h. der sog. »Entwöhnung«, wobei vielleicht plötzlich einsetzende Stoffwechselveränderungen oder Stoffwechselverschiebungen als Ursache der beim Menschen beobachteten, schweren Symptome der »Entwöhnung« eine gewisse, möglicherweise sogar eine maßgebende Rolle spielen können. Der Gedanke, daß vielleicht Stoffwechselstörungen bei den Morphinentwöhnungserscheinungen ganz besonders in den Vordergrund treten könnten, war um so naheliegender, als die Wirkungen des Morphins auf die Verdauungssekrete bereits geraume Zeit bekannt sind, jedoch bisher, wie es scheint, zu wenig beachtet wurden.

Ich habe im ganzen vier Versuchsreihen an vier Hunden angestellt, indem ich die Tiere durch subkutane Injektion von Morphinum hydrochloricum, unter aseptischen Kautelen, an das Alkaloid gewöhnte. Zwei dieser Tiere reagierten in der Art, wie sie Versuche früherer Autoren beschreiben. Ein dritter Hund zeigte große Empfindlichkeit und erbrach noch nach 14 Tagen, so daß Idiosynkrasie, wie sie Faust[1]) ebenfalls an Hunden beobachtet hat, zu befürchten war. Als ich jedoch (Versuch 3) die Dosis rasch steigerte, trat doch langsam Gewöhnung ein. Ein viertes Versuchstier, das ich bei meinem letzten Versuche verwendet habe, erbrach nie unmittelbar nach den Injektionen, wohl aber späterhin kleine Mengen des verabreichten Futters.

Hier sei gleich bemerkt, daß sich Stoffwechseluntersuchungen an Hunden bei der Morphingewöhnung große Schwierigkeiten dadurch entgegenstellen, daß die Tiere bei höheren Dosen nicht direkt nach der Injektion, sondern oft stundenlang danach einen Teil des Mageninhaltes erbrechen, den sie dann auch nicht wieder fressen. Vielleicht erklärt sich dieses Verhalten durch die röntgenologischen Beobachtungen von Magnus[2]), nach welchen der Magen unter Morphinwirkung, etwa in der Mitte, eine längere Zeit andauernde Einschnürung zeigt. Außerdem tritt in nicht unerheblichem Maße Harnretention ein, so daß man, um einen möglichst

1) E. St. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 233.

2) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflügers Archiv, 1. Mitteilung 1906, Bd. 115, S. 316; 2. Mitteilung 1908, Bd. 122, S. 210.

guten Ausgleich zu erzielen, lange Sammelperioden des Urins, nicht unter 4—5 Tagen, einhalten muß. Trotz aller Vorsichtsmaßregeln wurde durch das Erbrochene und auch durch die heftigen Diarrhöen der Harn oft verunreinigt. Bei den beiden ersten Versuchen mit reiner Fleischkost traten langwierige, sehr störende Diarrhöen auf, die ich durch tägliche Zugabe von 20—30 g reinem Knochenmehl zur Nahrung und auch durch Verabreichung von Tannigen in Mengen von 0,1—0,4 g nicht immer dauernd beseitigen konnte. Vielleicht hatte die große Hitze, die zur Zeit meiner Versuche (Juli 1911) herrschte, auf die Tiere und ihren Zustand einen großen Einfluß. Bald stellte sich bei den Hunden Appetitlosigkeit ein, so daß sie oft das für 24 Stunden bemessene Futter erst in 2 Tagen fraßen. Diese Freßunlust ist aber nicht allein auf das Morphin, sondern wahrscheinlich auch auf den Umstand zurückzuführen, daß die Tiere, wochenlang im Käfig verharrend, stets die gleiche, einseitige Kost erhielten, wodurch ja bekanntlich auch Appetitlosigkeit und verminderte Nahrungsaufnahme herbeigeführt wird.

Die Morphinausscheidung in den Magen und Darm[1]) dürfte dabei wohl auch eine wesentliche Rolle spielen. Es ist schon von Jul. Rosenthal[2]) am Hunde beobachtet worden, daß Morphin in beträchtlichen Mengen durch den Speichel ausgeschieden wird und dann natürlich nicht nur auf diesem Wege in den Magen gelangen kann, sondern daß es auch die Geschmacksempfindungen beeinflussen und stören muß. Ich habe schon nach 3—4 Tagen bei sämtlichen Versuchen regelmäßig Salivation eintreten sehen, die bereits während der Vorbereitung zur Injektion beginnt und einige Zeit nach derselben noch andauert. Indirekt übt das Morphin sicherlich auch einen Einfluß auf die Verdauung aus, wegen der

Wirkung des Morphins auf die Sekretionen.

M. L. Guinard[3]) hat bei verschiedenen Tieren vergleichende Studien über den Mechanismus der Morphinwirkung auf Speichel-

1) E. Vogt, Über das Auftreten von Morphin in Harn und Fäzes. Arch. d. Pharmazie 1875, S. 207, Heft 1. — K. Alt, Untersuchungen über die Ausscheidung des subkutan injizierten Morphins durch den Magen. Berliner klin. Wochenschr. 1880, S. 25. — E. Tauber, Über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 336. — E. St. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Ebenda 1900, Bd. 44, S. 217. — M. Cloetta, Über das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Gewöhnung an dasselbe. Ebenda 1903, Bd. 50, S. 453. — Eliassow, Zur Lehre vom Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Königsberg, Inaug.-Dissertation, 1882.

2) Jul. Rosenthal, Über die Ausscheidung subkutan injizierten Morphins durch den Speichel. Zentralbl. f. klin. Med. 1893, Bd. 14, S. 8—10.

3) M. L. Guinard, A propos de l'action excito-sécrétoire de la morphine sur les glandes salivaires et sudoripares. Compt. rend. soc. biol. 1895, Bd. 47, S. 370—372.

und Schweißdrüsen angestellt und gefunden, daß beim Hunde unter der Morphinwirkung die Salivation gleich nach der Injektion beginnt. Sie dauert so lange, bis Schlaf eintritt und verschwindet dann. Die Experimente Guinards zeigten, daß ein nicht unerheblicher Teil der Wirkung direkt dem Einfluß des Morphins auf die nervösen, »sekretorischen Zentren« zugeschrieben werden muß. Wenn man vor der subkutanen Morphininjektion die Chorda tympani durchtrennt, so tritt die Hypersekretion der Submaxillaris nicht ein.

F. Riegel[1]) beobachtete an Hunden mit Pawlowscher Magenfistel bei Applikation von Morphin — gleichgültig in welcher Weise dasselbe dargereicht wurde — anfangs Hemmung der Magensaftsekretion, bei Steigerung der Morphinmenge starke Vermehrung der Sekretion, sowie Verstärkung der Magenperistaltik und Steigerung der Schleimsekretion.

Ebenso erfolgt nach Hirsch[2]) nach subkutaner Applikation von Morphin verstärkte Magenperistaltik und fester Pylorusverschluß, anfangs herabgesetzte Salzsäuresekretion, die jedoch später abnorm gesteigert war.

Am Menschen hat Schneider[3]) Versuche zur Aufklärung der Morphinwirkung auf den Magen angestellt. Das Ansteigen der Säuresekretion wie beim Hunde trat jedoch beim Menschen nicht regelmäßig ein.

Bei gesunden Individuen wirkt Morphin, wie Abutkow[4]) festgestellt hat, sowohl auf die Magenverdauung als auch auf die Salzsäuresekretion hemmend.

Daß der Salzsäuregehalt des Magens öfter zunimmt, wenn die Morphindosen verringert werden oder die Zufuhr des Alkaloids ganz unterbrochen wird, hat Hitzig[5]) experimentell nachgewiesen.

Die Wirkung auf die Sekretion bei dauernder Einverleibung soll auf eine Summation von Reizen zurückzuführen sein, sie schwindet wieder langsam nach Abbruch der Zufuhr. Die Magennerven

1) F. Riegel, Über den Einfluß des Morphins auf die Magensaftsekretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1900, Bd. 40, S. 347.

2) A. Hirsch, Zur Kenntnis der Wirkung des Morphins auf den Magen. Zentralbl. f. inn. Med. 1901, Bd. 22, S. 33—47.

3) N. Schneider, Über den Einfluß des Morphins auf die sekretorische und motorische Tätigkeit des Magens. Gazeta lakurska 1902, Bd. 22, S. 1024.

4) A. D. Abutkow, Über die hemmende Wirkung des Opiums, Morphiums und Kodeins auf die Magenverdauung und die Salzsäuresekretion bei Gesunden. Inaug.-Diss., St. Petersburg, 1890.

5) E. Hitzig, Morphin, Abstinenzerscheinungen und Magen. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 49.

— Sympathikus- und Vagusfasern — werden wahrscheinlich durch die Morphinausscheidung im Magen sehr stark lokal »narkotisiert«. Das Aufhören dieser Narkose wird Abstinenzerscheinungen auf nervöser Basis hervorrufen. Die erneute Salzsäureausscheidung wird dann vielleicht als krankhafter Reiz empfunden.

Beim Hunde konnte dagegen Kleine[1]) keine sekretionshemmenden, sondern wie andere Autoren, ebenfalls eine sekretionsfördernde Wirkung im Magen konstatieren. Die vermehrte Sekretion hängt jedenfalls mit der Nausea zusammen. Das Morphin verzögert die Verdauung ganz außerordentlich, bei fortgesetzter Zufuhr wird die Salzsäureausscheidung herabgesetzt. Die schlechte Verdauung, d. h. die mehr oder minder herabgesetzte Motilität des Verdauungstraktus, ist durch die Wirkung des Alkaloids auf die sensiblen Nervenelemente des Intestinaltraktus bedingt. Infolge der motorischen Lähmung bleibt der Mageninhalt lange im Magen und gerät leicht in Gärung. Die Schleimhaut wird krankhaft verändert. Bei Morphingewöhnung wird dieser Zustand dauernd, die Sekretion muß infolgedessen abnehmen und kann ganz versagen. Zwischen Magen- und Blinddarminhalt soll sich nach Krylow[2]) bei normalen Kaninchen eine Art Gleichgewicht einstellen, welches bei Morphinapplikation (0,14—0,27 g in 3—5 Tagen) im Hungerzustand kaum gestört wird. Das Gewicht des Magen-Darminhaltes insgesamt nimmt aber nach Morphinzufuhr im Hunger bedeutend zu. Bei größerer Dosis überwiegt der Blinddarminhalt.

In neuerer Zeit hat E. Zunz[3]) die Morphinwirkung auf die Fleischverdauung beim Hunde studiert. Unter dem Einfluß von Morphin verweilen sowohl rohes wie gekochtes Fleisch viel länger als normal im Magen. Erst lange nach der Mahlzeit fängt der Mageninhalt an, in den Pförtnerteil überzutreten und noch später gelangt er in den Darm. Unter diesen Umständen dauert es etwa dreimal länger wie normal, bis der Speisebrei aus dem Magen entleert wird. Die Proteine werden im Magenfundus viel weiter als beim normalen Hunde zerlegt. Jedenfalls scheint festzustehen, daß, während beim

1) F. K. Kleine, Der Einfluß des Morphins auf die Salzsäuresekretion des Magens. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 46, S. 1038—40.

2) N. W. Krylow, Über den Einfluß des Morphins auf die Fortbewegung des festen Magen-Darminhaltes hungernder Kaninchen. Pflügers Archiv 1904, Bd. 102, S. 287—304.

3) E. Zunz, Contribution à l'étude de l'action de la morphine sur la digestion de la viande chez le chien. Travail du laboratoire thérapeutique de l'université de Bruxelles, publié par l'académie royale de Médicine de Belgique 1909, Bd XX, S. 3.

normalen Tiere der Darm den Hauptanteil an der Verdauung hat, diese Rolle beim morphinisierten Tiere dem Magen zufällt.

Aber nicht nur über Sekretion und Verdauung im Magen, sondern auch über das Verweilen von aufgenommener Nahrung im Magen unter dem Einfluß von Morphin, hat man, wie oben schon kurz angedeutet, genaue Untersuchungen angestellt. R. Magnus[1]) arbeitete nach dem bereits von Cannon angewendeten Verfahren. Er vermischte die Nahrung mit Wismutoxynitrat und machte so den Mageninhalt mit Röntgenstrahlen leicht sichtbar. Die Speisen verweilten länger (mehrere Stunden) im Magen als in der Norm. Die stopfende Wirkung des Morphins wird also nach Magnus zum Teil auf die Verspätung und Verlangsamung der Magenentleerung zurückgeführt. Im Dünn- und Dickdarm werden nach genanntem Autor nur Erregungszustände hervorgerufen, niemals trat vollkommene Ruhestellung ein. Es ist anzunehmen, daß infolge der vermehrten Säuresekretion, die Nahrung besser verdaut ins Duodenum gelangt. Die stopfende Wirkung des Alkaloids wird teilweise auf die anfangs erfolgende Hemmung der mit der Darmerkrankung einhergehenden lebhafteren Sekretion zurückgeführt.

Diese Darmwirkung wurde auch von Pal[2]) bestätigt. Nach subkutaner Injektion von Morphin sah er immer vorübergehende Steigerung der Dünndarmbewegung eintreten. Der Inhalt des Dünndarmes wurde rasch nach dem Kolon verschoben und zwar äußerten sich Erregungszustände des Darmes solange keine Gewöhnung eingetreten war, in häufiger Kotentleerung.

Bei meinen sämtlichen Tieren konnte ich bis zur erfolgten Morphingewöhnung fast regelmäßig nach der Injektion Defäkation bemerken.

Morphin wirkt auch auf das Pankreas[3]). A. Bickel und Pincussohn[4]) experimentierten an zwei Hunden mit Pankreasfistel. Während durch Opiumtinktur die Pankreassekretion aufgehoben wurde, wirkte subkutan injiziertes Morphin sowohl auf die Magensaft- wie Pankreassekretion zuerst hemmend, später aber sehr stark erregend.

In Übereinstimmung mit den Angaben ebengenannter Autoren habe ich beobachtet, daß bei meinen Hunden oft 13 und 14 Stunden nach der letzten Fütterung bei Morphinapplikation oder auch ohne

1) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflügers Archiv, I. Mitteilung 1906, Bd. 115, S. 316 und II. Mitteilung 1908, Bd. 122, S. 210.

2) Pal, Neue Untersuchungen über die Wirkung des Opiums und Morphins auf den Darm. Wiener med. Presse 1900, Nr. 45.

3) Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 1918, 3. Aufl., S. 162.

4) A. Bickel und L. Pincussohn, Über den Einfluß des Morphins und Opiums auf Magen- und Pankreassaftsekretion. Sitzungsber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissenschaft 1907, S. 217—223.

äußerlichen Anlaß Erbrechen von Mageninhalt erfolgte, ein Beweis dafür, daß die einverleibte Nahrung sehr lange im Magen liegen bleibt und dort vielleicht einer, infolge der anfangs vermehrten Salzsäuresekretion, etwas besseren Magenverdauung unterworfen wird.

Neben einer indirekt bedingten Wirkung auf die Harnsekretion[1]) äußert sich die Wirkung des Morphins aber auch noch in anderer Weise am Urogenitalapparat, indem es, wie G. Zeppenfeld[2]) an Tieren beobachten konnte, retentio urinae verursacht, die sich so weit steigerte, daß in einigen Fällen die Blase platzte. Das Alkaloid bewirkt vielleicht eine spastische Kontraktion des Harnblasensphinkters, oder aber die Entleerung der Blase bleibt aus, weil der Sphinkterreflex fehlt[3]).

Aus diesen Befunden ging für mich bei meinen Versuchen hervor, daß nicht der Harn von einem, sondern von mehreren Tagen zur Analyse zu verwenden sei, um so einen Mittelwert für die einzelnen besonders interessierenden Harnbestandteile zu gewinnen.

Alle die genannten Wirkungen des Morphins auf Drüsen, d. h. auf die Sekretionsvorgänge im Magen, im Darme, sowie die Wirkungen auf die Magen- und Darmbewegungen[4]) und auch auf die Respiration und Zirkulation[5]) müssen natürlich auch den allgemeinen Stoffwechsel mehr oder weniger beeinflussen.

---

1) W. H. Thompson, Verlangsamen Atropin und Morphin die Absonderung des Harnes? Du Bois-Reymonds Arch. f. Physiologie 1894, S. 117—127.

2) G. Zeppenfeld, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Morphins auf die Harnentleerung. Inaug.-Diss., München, 1898.

3) Meyer und Gottlieb, Exp. Pharm. 1918, 3. Aufl., S. 34. — W. Ritter v. Kaufmann-Asser, Über die Ausscheidung des Morphins im Harn. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 161—73. — A. Czapek und S. Wassermann, Akute Harnverhaltung. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Bd. 40, S. 1567—69.

4) E. Popper und C. Frankl, Über die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den überlebenden Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Bd. 38, S. 1318. — E. Popper, Über einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und Opiums auf den Darm. Ebenda 1912, S. 308. — E. Stierlin und N. Schapiro, Die Wirkung von Morphium, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Verdauungstraktus beim Menschen und beim Tier. Münch. med. Wochenschr. 1912, Bd. 59, S. 2714. — M. Zehbe, Über den Einfluß des Opiums und seiner Derivate auf die motorische Funktion des normalen menschlichen Magen-Darmkanales. Therapeut. Monatshefte 1912, Bd. 27, S. 406—413.

5) Harold L. Higgins und James H. Means, Die Wirkung gewisser Arzneistoffe auf Atmung und den Gasstoffwechsel bei normalen Menschen. Journal of Pharm. Therap. 1915, Bd. 7, S. 1—30. — D. J. Macht, Wirkung der Opiumalkaloide einzeln und in Kombination miteinander auf die Atmung. Ebenda 1915, Bd. 7, S. 339—373. — E. Anderes, Über die Morphiumwirkung auf die Zirkulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 72, S. 331—346.

Frühere Untersuchungen über die Wirkung des Morphins auf den Stoffwechsel.

Schon im Jahre 1872 stellte Kratschmer[1]) Stoffwechseluntersuchungen an einem Diabetiker an. Bei Opiumdarreichung konnte eine Hemmung des Stoffumsatzes festgestellt werden. Bei Einverleibung von Morphin in steigender Dosis hörte die Zuckerausscheidung vollkommen auf. Die für die im Harn ausgeschiedenen Stoffe gefundenen Werte deuten darauf hin, daß die Morphinwirkung in noch ausgesprochenerem Maße wie Opium hemmend auf den Stoffwechsel wirkt und zwar hauptsächlich auf Stickstoff und Phosphorsäureausscheidung. Das Körpergewicht des Kranken hatte während der Morphinzufuhr beträchtlich zugenommen.

J. Seegen[2]) zeigte an Tieren, daß in der Morphinnarkose die Zuckerbildung in der Leber kaum beeinflußt wird. Vor und nach der Narkose war dieselbe gleich. Erheblicher jedoch war der Einfluß auf den Zuckerumsatz im Körper. Das Blut enthielt viel mehr Zucker als vor der Morphineinverleibung und daraus schloß Seegen, daß die Zersetzungsfähigkeit des Blutes für Traubenzucker gehemmt werde.

Über die Resorptionsfähigkeit des Verdauungstraktus während der Morphinwirkung hat Barbera[3]) beachtenswerte Untersuchungen angestellt. Nach kurzer Hungerperiode war die Resorption von Harnstoff und Glykose, die mit der Magensonde eingeführt wurden, entweder ganz aufgehoben oder mindestens stark gehemmt. Die genannten Substanzen konnten am Ende des Versuches nahezu quantitativ isoliert werden.

Neuerdings hat Riccardo Luzzato[4]) mit anderen Forschern übereinstimmend gefunden, daß nur bei Einspritzung von großen Mengen des Alkaloids im Urin Zucker auftritt, was als eine Folge bestehender Hyperglykämie aufzufassen ist. Pentosen und Glukuronsäure traten bei akuten Morphinvergiftungen im Harn nicht auf. Mit der Morphinwirkung hörte auch regelmäßig die Ausscheidung von Zucker auf. Hunde, welche eine Hungerperiode durchgemacht hatten, bei denen also der größte Teil oder fast alles Glykogen des Organismus

1) Sitzungsber. d. k. Wien. Akad. 1872, Bd. 66, III. Abt., Oktoberheft.

2) Wien. med. Wochenschr. Nr. 28 und 29. — Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1888, Nr. 14 und 15.

3) A. G. Barbera, Influenca di alcuni alcaloidi sull' absorbimento gastroenterico. Boll. delle scienca med. di Bologna 1900, Bd. 2, S. 7.

4) R. Luzzato, Über die Natur und die Ursachen der Morphinglykosurie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 95—106.

aufgezehrt war, schieden bei akuter Morphinvergiftung keine Monosen aus. Die Morphinwirkung würde demnach hauptsächlich als Folge gesteigerter Umwandlung von Glykogen in einfachere Verbindungen aufzufassen sein, die aber im Organismus nicht vollkommen verbrannt werden können. In den sehr kurzen Perioden, die Luzzato eingehalten hat, ist gleichzeitig eine vermehrte Ausscheidung von Schwefel in Form von Schwefelsäure, von Stickstoff und von Phosphor konstatiert worden.

Eigene Versuche.

Bevor ich mit meinen Morphingewöhnungsperioden beginnen konnte, mußten sich natürlich die Tiere im Stickstoffgleichgewicht befinden.

Die Hunde wurden immer um dieselbe Zeit gefüttert. Das verwendete Fleisch — Lende vom Pferde — zerkleinerte ich in auf etwa 8 bis 10 Tage ausreichenden Mengen in einer Fleischhackmaschine, der Fleischbrei wurde dann gut durchgemischt und die für die Phosphor- und Stickstoffbestimmung nötigen kleinen Mengen aus der Mitte herausgenommen. Nur reines Muskelfleisch kam zur Verwendung; es wurden vorher Faszien, Fett und Sehnen sorgfältig abpräpariert. Bei den ersten beiden Versuchen verfütterte ich täglich zuerst 400 g, später 500 g Fleisch. Diesem wurden 400 ccm Wasser zugesetzt und 3—4 g Kochsalz, das so vorbereitete Material dann in luftdicht schließenden Blechdosen 2 Stunden in strömenden Wasserdampf gebracht. So sterilisiert konnte das Futter trotz zeitweilig sehr hoher Außentemperatur 8 Tage lang in unverändertem Zustande aufbewahrt werden. Es war natürlich bei meinen Untersuchungen auch von Wichtigkeit, immer dieselben Mengen Wassers zu reichen, denn größere Wassermengen bewirken bekanntlich schon an und für sich vorübergehende Steigerung der Stickstoffausscheidung. Bei dauernder reichlicher Wasseraufnahme sinkt die N-Abgabe bald, wie Neumann nachgewiesen hat, auf ihren früheren Wert zurück. Immerhin können durch Schwankungen in der Wasseraufnahme bei Stoffwechseluntersuchungen sich leicht Fehler einschleichen.

Sehr wichtig ist der Zusatz von Kochsalz zum Futter, denn abgesehen davon, daß die Tiere gesalzene Nahrung lieber zu sich nehmen, kann der tierische Organismus (Hund) anorganische Salze, insbesondore Chlornatrium, nicht längere Zeit entbehren. Als Folge der sonst bald entstehenden Verarmung an Salzen würden sich sehr bedeutende Störungen im Stoffwechsel einstellen, die durch angemessene Salzzufuhr vermieden werden.

Nachdem die Tiere längere Zeit mit derselben Kost gefüttert waren, stellte sich Stickstoffgleichgewicht ein. Nun konnte mit der Morphinzufuhr begonnen werden. An den Injektionsstellen, meist seitlich am Bauche oder an den Hinterschenkeln, wurden die Haare abrasiert, erstere vor der Injektion immer mit einem Gemenge von

einem Teil Azeton und zwei Teilen Alkohol sterilisiert. Spritze und Hohlnadel wurden immer in obiger Flüssigkeit aufbewahrt. Daher habe ich auch niemals Entzündungen oder Abszesse auftreten sehen. Die einzelnen Stichwunden waren nach wenigen Tagen abgeheilt.

Versuch 1.

Spitz, lebhaftes Tier von 9 kg 600 g Körpergewicht mit gutem Appetit.

11.—18. VII. 1911. 0,03 g Morphinum hydrochloricum. Gleich nach der Injektion wiederholte Defäkation, Nausea und regelmäßiges Erbrechen nach 2—5^{h}.

In den ersten Tagen enthielt das Erbrochene selbst noch 8—10^{h} nach der Mahlzeit Speisereste. Am 7. Tage wurde nur eine fadenziehende, schaumige, von Fleischresten freie Masse erbrochen. Das Tier erholte sich erst nach etwa 7—8^{h} von der Morphinwirkung. Nach etwa 8 Tagen trat sichtlich gute Gewöhnung ein, das Versuchstier erholt sich relativ rasch.

Um das Erbrechen zu verhüten, wurde dem Tiere das Maul mit einem feuchten Schwamme abgewischt. Allmählich stellt sich starke Salivation sowohl vor als auch nach der Injektion ein, die aber bald wieder nachläßt.

19.—20. VII.	0,06 g	Morphin.	hydrochl.	Salivation, Nausea, das Tier ist leicht erregt, Diarrhöe.
21.—22. VII.	0,09 »	»	»	
23.—24. VII.	0,12 »	»	»	
25.—26. VII.	0,18 »	»	»	
27.—28. VII.	0,24 »	»	»	Das Tier ist sehr vergnügt, wälzt sich im Käfig, dann Ruhelage.
29. VII.	0,3 »	»	»	
30. VII.	0,33 »	»	»	
31. VII.	0,43 »	»	»	Nausea, Salivation, tagelang anhaltender soporöser Zustand.
1. VIII.	0,51 »	»	»	Diarrhöe.
2. VIII.	0,63 »	»	»	Nausea.
3. VIII.	0,75 »	»	»	Vor und nach den Injektionen starke Salivation, oft Atembeschleunigung, die bald verschwindet, dann erhöhte Reflexerregbarkeit; große Schreckhaftigkeit.
4. VIII.	0,9 »	»	»	
5. VIII.	1,2 »	»	»	
6. VIII.	1,5 »	»	»	
7. VIII.	1,8 »	»	»	
8. VIII.	2 »	»	»	

Gewicht des Hundes am Schluß der Gewöhnung: 8 kg 200 g.
Gewichtsabnahme: 1 kg 400 g.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasenstickstoff in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
5., 6. VII.	13,56	2,00	770	25,7210	—	—	27,12	25,72	+ 1,40	—	—	—
8., 10. VII.	13,56	2,00	525	22,5242	—	—	27,12	22,52	+ 4,60	—	—	—
					Morphingewöhnung							
11., 12. VII.	13,56	2,16	695	27,4680	—	—	27,12	27,46	— 0,34	—	—	—
18., 19. VII.	14,65	2,63	700	30,3241	0,6657	—	29,30	29,30	0	5,26	0,6657	+ 4,60
20., 21. VII.	15,75	3,13	895	19,6542	—	—	31,50	19,65	+ 11,85	—	—	—
22., 23. VII.	15,75	3,13	855	26,6931	—	—	31,50	26,69	+ 4,81	—	—	—
24., 25., 26., 27. VII.	15,75	3,13	1885	63,0104	—	—	63,00	63,01	— 0,01	—	—	—
29., 30., 31. VII., 1. VIII.	17,75	2,65	1635	71,8900	2,6052	0,1643	71,00	71,89	— 0,89	9,60	2,605	+ 6,99
2., 3., 4., 5. VIII.	17,56	2,67	1790	64,4728	6,3593	0,1348	70,24	64,47	+ 5,77	10,68	6,36	+ 4,32
6., 7., 8., 9. VIII.	17,00	3,26	1950	59,2410	7,3710	0,1841	68,00	59,24	+ 8,76	12,94	7,37	+ 5,57

Die Kotanalyse unterblieb wegen ständiger Diarrhöe.

Versuch 2.

Foxterrier, 8 kg 400 g Körpergewicht.

11.—18. VII. 1911. 0,03 g Morphinum hydrochloricum. Nausea, regelmäßiges Erbrechen nach 2—4′. Diarrhöe.

Am 19. VII. trat starke Salivation nach der Mahlzeit ein.

19.—20. VII.	0,06 g	Morphin. hydrochl.	Salivation, Nausea, andauernde Diarrhöe.
21.—22. VII.	0,09 »	» »	
23. VII.	0,12 »	» »	
24. VII.	0,15 »	» »	
25. VII.	0,18 »	» »	
26. VII.	wurde wegen Appetitlosigkeit nicht injiziert.		
27. VII.	0,18 g	Morphin. hydrochl.	Nausea, Salivation, Ruhelage, andauernde Diarrhöe. Schwache Hypnose.
28. VII.	0,24 »	» »	
29. VII.	0,24 »	» »	
30. VII.	0,3 »	» »	
31. VII.	0,33 »	» »	
1. VIII.	0,42 »	» »	
2. VIII.	0,51 »	» »	
3. VIII.	0,63 »	» »	Nausea, Salivation, Unruhe, erhöhte Reflexerregbarkeit. Häufiges Winzeln, geringe Freßlust.
4. VIII.	0,75 »	» »	
5. VIII.	0,9 »	» »	
6. VIII.	1,2 »	» »	
7. VIII.	1,5 »	» »	
8. VIII.	1,8 »	» »	

Gewicht des Tieres: 7 kg 300 g.
Gewichtsabnahme: 1 kg 100 g.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasenstickstoff in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
5., 6. VII.	13,56	2,00	895	26,7029	—	—	27,12	26,70	+ 0,42	—	—	—
8., 10. VII.	13,56	2,00	810	27,5166	—	—	27,12	27,51	— 0,39	—	—	—
Morphingewöhnung												
11., 12. VII.	13,56	2,16	951	28,98	—	—	27,12	28,98	— 1,86	—	—	—
18., 19. VII.	14,65	2,63	1095	29,740	2,1083	—	29,30	29,74	— 0,44	5,26	2,11	+ 3,15
20., 21. VII.	15,75	3,13	1050	24,507	—	—	31,50	24,50	+ 7	—	—	—
22., 23. VII.	15,75	3,13	1115	35,8230	—	—	31,50	35,82	— 4,32	—	—	—
24., 25. VII.	15,75	3,13	1325	21,4101	—	—	31,50	21,41	+ 10,09	—	—	—
29., 30., 31. VII., 1. VIII.	17,75	2,65	2235	65,9415	4,7237	0,0719	71,00	65,94	+ 5,06	5,30	4,72	+ 0,58
2., 3., 4., 5. VIII.	17,56	2,67	2325	65,5277	7,8613	0,1207	70,24	65,52	+ 4,72	10,68	7,86	+ 2,82
6., 7., 8., 9. VIII.	17,00	3,26	1615	48,3854	5,2584	0,0897	68,00	48,39	+ 19,61	13,04	5,25	+ 7,79

Auch in diesem Versuche fehlen Kotanalysen wegen heftiger Diarrhöe des Hundes.

Versuch 3.

Bastard, phlegmatisches Tier, von 10 kg 500 g Körpergewicht, hatte durch die Vorperiode um 0,5 kg zugenommen.

16.—26. XI. 1911. 0,03 g Morphinum hydrochloricum. Nausea, regelmäßiges Erbrechen, verstärkte Peristaltik des Darmes, Kotentleerung, geringe Freßlust, Salivation nach den Injektionen.

27.—30. XI.	0,06 g	Morphin.	hydrochl.		Nausea, Salivation, Obstipation.
1.—2. XII.	0,09	»	»	»	
3.—4. XII.	0,12	»	»	»	

Der Hund zeigte schon lange vor den Injektionen starke Salivation, bei den Injektionen macht das Tier immer heftige Abwehrbewegungen, ist sehr mürrisch und bissig. Am 4. XII. wurde nicht gefüttert, da das Tier die Aufnahme der Nahrung vom vorhergehenden Tage verweigerte.

5. XII. 0,12 g Morphin. hydrochl. Salivation, Nausea, Ruhelage.

Das Tier hat bereits um 1 kg abgenommen.

7.— 8. XII.	0,12 g	Morphin.	hydrochl.		Salivation, Nausea, ge- Freßlust, Obstipation, schwache Hypnose. Appetitlos.
10.—12. XII.	0,15	»	»	»	
13.—14. XII.	0,18	»	»	»	
16.—17. XII.	0,21	»	«	»	
19.—20. XII.	0,21	»	»	»	
21. XII.	0,27	»	»	»	

Die außerordentlich geringe Freßlust veranlaßte mich, das Tier oft erst jeden zweiten Tag zu injizieren.

23. XII.	0,27 g	Morphin.	hydrochl.		Salivation, Nausea, Hypnose, Ruhelage, häufiges Stöhnen, meist Verstopfung. Appetitlosigkeit.
24. XII.	0,3	»	»	»	
26. XII.	0,33	»	»	»	
27. XII.	0,36	»	»	»	
29. XII.	0,42	»	»	»	
31. XII.	0,48	»	»	»	
2. I. 1912.	0,54	»	»	»	
3. I.	0,6	»	»	»	
5. I.	0,72	»	»	»	
7. I.	0,84	»	»	»	
9. I.	1,00	»	»	»	
11. I.	1,00	»	»	»	

Die Summe aller Morphininjektionen betrug 9,95 g Morphinum hydrochloricum.

Dieses Tier ist im allgemeinen sehr empfindlich gewesen, sträubte sich immer gegen die Injektionen und versuchte häufig zu beißen.

Von einer sehnsüchtigen Erwartung der Injektion konnte niemals die Rede sein.

Das Gewicht des Hundes betrug am Schluß der Morphingewöhnung 9 kg 100 g, die Gewichtsabnahme demnach 1 kg 400 g.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasen N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Perioden g	N der Fäzes in g	P_2O_5 der Fäzes in g	Purinbasen N der Fäzes in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
Vorperiode bis N-Gleichgewicht																
1., 2., 3. XI. 1911	6,52	1,12	1530	16,7076	5,6855	0,0241	80,2	2,4545	0,7904	0,0471	19,56	17,31	+ 2,25	3,36	5,88	— 2,52
4., 5. XI.	6,52	1,12	1300	13,104	2,1476	0,0368					13.04	13,71	— 0,67	2,24	2,34	— 0,01
7., 8., 9., 10. XI.	6,28	1,11	1830	19,4712	3,1201	0,0378					25,12	20,08	+ 5,04	4,44	3,31	+ 1,13
11., 12., 13., 14., 15. XI.	6,28	1,11	**3065**	31,0791	5,0266	0,0429					31,40	31,68	— 0,28	5,55	5,22	+ 0,33
Morphingewöhnung																
28., 29., 30. XI., 1., 2. XII.	6,55	1,18	**2045**	25.6443	8,3906	0.0322	112	5,3357	2,2181	0,0406	32,75	28,31	+ 4,44	5,90	9,50	— 3,60
3., 6., 7., 8., 9. XII.	6.40	1,14	1538	30,3601	3.6651	0.0413					32,00	33,03	— 1,03	5.70	4,78	+ 0,92
10., 12., 13., 15., 16. XII.	6,31	1,12	1985	29,1795	4,0494	0,0694	59	2,4043	1,4791	0,0289	31,55	31,58	— 0.03	5,60	5.53	+ 0,07
18., 19., 20., 22., 23. XII.	7,10	1,20	1275	20,7060	2,7795	0,0558	185	8,3255	1,7285	0,0907	35,50	23,84	+ 11,66	6,00	3 35	+ 2,65
25., 26., 27., 29. XII., 1. I.	7,98	1,58	1865	22,4546	3.5062	0,0642					39.90	25,22	+ 7,68	7,90	4,08	+ 3,82
3., 5., 7., 9., 10. I. 1912	7,98	1,58	3325	45,1535	6,6833	0,0582					39,90	47,45	— 11,55	7,90	7,27	+ 0,63

Pro Tag und Kilogramm Hund wurden ausgeschieden:

normal:

N in g	P_2O_5 in g	Purinbasen in g
0,60	0,09	0,0010

während der Gewöhnung:

N in g	P_2O_5 in g	Purinbasen in g
0,53	0,18	0,0010
0,62	0,09	0,0012
0,60	0,10	0,0018
0,45	0,06	0,0016
0,48	0.08	0,0018
0,90	0,14	0,0017

Gewöhnungsversuch 4.

Foxterrier, sehr lebhaftes Tier, von 7 kg 500 g Körpergewicht.

17. und 18. XII. 1911.	0,03 g Morphin. hydrochl.	Nach der Injektion Unruhe, Nausea, dann Hypnose, rasche Erholung. Niemals Erbrechen.
19. » 20. XII.	0,06 » » »	

Am 4. Tage erfolgte schon vor der Injektion starke Salivation; Nausea, Hypnose.

21. und 22. XII. 1911.	0,09 g Morphin. hydrochl.	Starke Erregung, das Tier rennt im Käfig umher, Salivation, Nausea, dann deutliche Hypnose. Oft Fäzesentleerung.
24. XII.	0,12 » » »	
25. XII.	0,15 » » »	
27. XII.	0,18 » » »	
29. XII.	0,18 » » »	
30. XII.	0,21 » » »	
31. XII.	0,24 » » »	
2. I. 1912.	0,27 » » »	

Durch die Morphininjektionen stellte sich auch hier bald bedeutend herabgeminderte Freßlust ein. Die Nahrung wurde meist stehen gelassen und erst im Verlauf von 12—24 Stunden aufgenommen. Öfters erfolgte während des Tages Erbrechen von Speiseresten.

3. I. 1912.	0,3 g Morphin. hydrochl.	Nach den Injektionen Unruhe, Salivation, Nausea. Nachmittag wurde wenig erbrochen.
5. I.	0,36 » » »	
7. I.	0,45 » » »	

Am 7. I. heult und winselt das Tier lange vor der Injektion, der Speichel fließt in dicken Strängen vom Munde.

9. I. 1912.	0,51 g Morphin. hydrochl.	Lange vor den Injektionen starke Salivation, danach kurze Erregung, Nausea, dann gut ausgeprägte Hypnose.
11. I.	0,6 » » »	
13. I.	0,69 » » »	
15. I.	0,78 » » »	
16. I.	0,96 » » »	
18. I.	1,00 » » »	

Hier wurden im ganzen 7,18 g Morphinum hydrochloricum einverleibt. Das Körpergewicht des Tieres betrug am Ende der Periode 6 kg 600 g. Dementsprechend ist der Gewichtsverlust 900 g gewesen.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasen N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Perioden g	N der Fäzes in g	P_2O_5 der Fäzes in g	Purinbasen N der Fäzes in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
12.,13.,14.,15.,16. XII.	7,75	1,27	3620	30,9148	3,9458	0,0697	60	3,1374	0,6751	0,0258	31,00	34,90	— 3	5,08	4,61	+ 0,47
Morphingewöhnung																
17.,18.,19.,20.,22. XI.	8,30	1,28	2058	25,9308	4,6099	0,0309	206	15,1998	5,3726	0,1834	41,50	29,72	+ 11,78	6,40	5,67	+ 0,73
23.,24.,25.,27.,29. XI.	7,98	1,58	2015	22,0038	3,2039	0,0454					39,90	25,79	+ 14,11	7,90	4,27	+ 3,63
1.,3.,5.,7.,9. I. 1912	7,98	1,58	2087	37,6912	5,9480	0,0785					39,90	40,76	— 0,86	7,90	7,01	+ 0,89
11.,12.,13.,15.,17. I.	7,10	1,24	2145	27,3273	3,7538	0,0634					35,50	31,11	+ 4,39	6,10	4,82	+ 1,28

Pro Tag und Kilogramm Hund wurden ausgeschieden:

Normal:

N in g	P_2O_5 in g	Purinbasen in g
1,16	0,16	0,0031

Während der Gewöhnung:

N in g	P_2O_5 in g	Purinstickstoff in g
0,79	0,15	0,0026
0,69	0,12	0,0024
1,09	0,19	0,0033
0,83	0,13	0,0029

Bei meinen Untersuchungen legte ich besonderen Wert auf die Verfolgung des **Phosphorstoffwechsels**, denn **Phosphorsäure** ist ein wichtiger Bestandteil und ein Abbauprodukt der Nukleinsäuren im Organismus, und kann daher als **Maßstab für den Nukleinzerfall**, also auch indirekt als Maßstab für etwaige krankhafte Veränderungnn im Zentralnervensystem, bzw. dessen Stoffwechsel angesehen werden. Der Phosphor wird teilweise auch in Form von Phosphaten im Kote ausgeschieden. Daraus ergibt sich die Wichtigkeit und Unerläßlichkeit von Kotanalysen. Bei meinen beiden ersten Versuchen war es mir nicht möglich den Kot zu sammeln, weil die Tiere bei der reinen Fleischkost ständig heftige Durchfälle bekamen. Da infolgedessen meinen zwei ersten Perioden wichtige Analysen fehlen, können dieselben keinen Anspruch auf die erforderliche Genauigkeit machen. Immerhin geben sie ein Bild und eine Übersicht über die wesentlichen, besonders interessierenden Bestandteile des Harnes (N, H_3PO_4, H_2O, Purin-N) und gestatten einen Vergleich dieser letzteren.

Meines Erachtens ist die Diarrhöe in der Hauptsache auf die reine Fleischkost zurückzuführen. Um aber ein sicheres Urteil über den Eiweiß- und Nukleinstoffwechsel zu gewinnen, habe ich später im Winter (November, Dezember, Januar) an zwei weiteren Hunden die Versuche wiederholt, und zwar habe ich in den Versuchen 3 und 4 nicht reine Fleischkost, sondern **gemischte Kost**, bestehend aus Fleisch, Fett und Kohlehydrat, gereicht und zwar in Versuch 3 vom 2. XII. ab: 150 g Fleisch, 120 g Reis und 30 g Schweinefett. Vom 17. XII. ab verfütterte ich an beide Hunde 200 g Fleisch, 80 g Reis und 30 g Fett. Täglich erhielten die Tiere mit der Nahrung 600 ccm Wasser. Auch in diesen Versuchen wurde die Kost 2 Stunden lang im strömenden Wasserdampf gekocht, sterilisiert und in Blechdosen aufbewahrt.

Die Nukleinsäuren sind phosphorhaltige Verbindungen und liefern bei ihrer Zersetzung neben Phosphorsäure oder Metaphosphorsäure als charakteristische Spaltungsprodukte Purinbasen, Pyrimidinderivate (Zytosin, Thymin und Urazil) und Kohlehydrate, hauptsächlich Monosen. Niemals konnte ich Zucker im Urin nachweisen. Die Kohlehydrate werden also im Organismus vollkommen zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Jedenfalls geht kein CuO direkt reduzierendes Kohlehydrat in den Harn über.

Die **Phosphorsäure** des Kotes und des Harnes bestimmte ich nach der Methode von **Neumann**[1]).

1) A. **Neumann**, Einfache Veraschungsmethode (Säuregemischveraschung und vereinfachte Bestimmung von Eisen, Phosphorsäure, Salzsäure und anderer

Zur quantitativen Bestimmung der im Harn vorhandenen Purinbasen verfuhr ich nach den Angaben von M. Krüger und J. Schmid[1]).

Die Urine sämtlicher Versuche zeigten regelmäßig stark alkalische Reaktion. Durch Zusatz einiger Tropfen Chloroform habe ich dieselben konserviert. Sie waren meist von dunkelbrauner Farbe und hatten häufig starke Sedimente von Tripelphosphat, Kalziumkarbonat, Harnsäure und Oxalsäure. Eiweiß konnte ich im Urin niemals nachweisen. In vereinzelten Fällen zeigte der Harn Reduktionsvermögen. Die reduzierende Substanz, die ich vorerst nicht näher untersuchen konnte, wurde durch Bleiazetat gefällt.

W. Spitta[2]) hat eine aus dem Harn eines Morphinisten durch Fällung mit basischem Bleiazetat reduzierende Substanz in Form ihres Chininsalzes isoliert. Hier handelte es sich um eine reduzierende Substanz mit sauren Eigenschaften. Doch konnte er den chemischen Charakter derselben nicht ermitteln. Die aus dem Chininsalz in Freiheit gesetzte Säure reduzierte, gärte, war optisch inaktiv, reagierte mit Phenylhydrazin und gab die Seliwanoffsche Probe; die Orzinreaktion war negativ.

Bald nachdem ich mit den Morphininjektionen begonnen hatte, trat bei den Hunden bedeutende Verminderung des Harnvolumens ein. In einem Falle ist das Volumen innerhalb 5 Tagen von 3065 ccm auf 2045 ccm zurückgegangen. Die Abnahme betrug also mehr als 1 Liter. Dieser Befund stimmt mit den Beobachtungen von Zeppenfeld überein. Die verminderte Harnabsonderung ist vielleicht aber auch auf vermehrte Wasserabgabe des Organismus auf anderem Wege zurückzuführen, denn die Hunde lagen meist mit offenem Maul und weit heraushängender Zunge in ihrem Käfig (Dispnoe?). Im dritten und vierten Versuche, in welchen der Nahrung Fett beigegeben wurde, konnte ich im Urin chemisch und mikroskopisch Fett nachweisen. Die Fettkügelchen waren derartig klein und fein verteilt, daß ich sie oft nur mit starker Vergrößerung sehen konnte. Da die Hunde während der Gewöhnung öfters erbrachen, könnte nun der Einwand erhoben werden, daß durch erbrochene Nahrungsteile Fett in den Harn gelangt sei. Um ganz sicher zu gehen, habe ich die Tiere in einen mit Alkohol und Äther ausgewaschenen Emailletrichterkäfig gesetzt und den Urin sicher ganz frei von Erbrochenem auf-

Aschenbestandteile) unter Benutzung dieser Säuregemischveraschung. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1902, Bd. 37, S. 129.

1) M. Krüger und J. Schmid, Zur Bestimmung der Harnsäure und Purinbasen im menschlichen Harn. Ebenda 1905, Bd. 45, S. 1.

2) W. Spitta, Über Morphiumdiabetes. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1908, Bd. 5, S. 94–104.

gefangen, außerdem denselben wiederholt direkt bei und während der Entleerung gesammelt. Stets konnte ich auch in solchen Harnen Fett in feinster Verteilung nachweisen. Aus 3,5 Liter Harn habe ich durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther etwa 2 g bräunlich gefärbtes Fett gewonnen. Daß auch wirklich Fett vorlag, konnte ich durch Verseifen mit Ätzkali nachweisen, wobei die beiden Komponenten Glyzerin und Fettsäuren isoliert wurden. Wenn Fett durch Erbrochenes oder durch Speisereste in den Urin gelangt wäre, so hätte sich dasselbe doch höchstwahrscheinlich auf der Oberfläche des Harnes angesammelt und wäre nicht in feinster Form im Gesamturin verteilt gewesen. Nach Reale, Giuranna und Lucibelli[1]) soll ja allerdings auch der normale Harn Fett enthalten, jedoch nur in sehr geringen Mengen. Steigerung des Fettgehaltes soll übrigens manchmal bei Malaria und Tuberkulose zu beobachten sein.

Mehrere Proben des Fettes habe ich auf Phosphorsäure geprüft und zu diesem Zweck nach der Neumannschen Methode verascht. Doch konnte ich Phosphorsäure auch nicht in Spuren nachweisen, ein Beweis dafür, daß es sich nicht um sogenannte Lipoide (Lezithin oder lezithinähnliche Stoffe) handeln konnte.

Einfluß des Morphins auf den Stoffwechsel während der Gewöhnung.

Wenn wir nun die Zahlen der Tabellen während der Morphingewöhnung genauer betrachten, so fällt beim Versuch 1 der N-Ansatz auf. Die Phosphorsäureausscheidung steigt an. In den letzten 10 Tagen erfolgte vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen-N.

Ebenso findet in Versuch 2 während der Gewöhnung N-Ansatz statt, die ausgeschiedene Phosphorsäure steigt zuerst an und fällt dann wieder, parallel damit gehen die Purinbasen.

In Versuch 3 erfolgte zuerst N-Ansatz, dann vermehrte N-Ausscheidung, dann tritt wieder stärkerer N-Ansatz und folgende vermehrte N-Ausfuhr ein. Die Phosphorsäureausscheidung wird anfangs stark vermehrt bis etwa 61 % der einverleibten Menge, später dann verbleibt wieder mehr Phosphorsäure im Organismus.

Während im normalen Zustand pro Tag und Kilogramm Hund 0,6 g N, 0,09 g P_2O_5 und 0,001 g Purinbasenstickstoff ausgeschieden werden, trat während der Gewöhnung einmal Vermehrung bis auf 0,62 g N ein; meist bleibt jedoch dieselbe unter diesem Werte zurück; am Schluß steigt sie bis auf 0,9 g.

1) Zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie 1897, Bd. 27, S. 43.

Die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure steigt anfänglich pro Tag und Kilogramm Hund bis auf 0,18 g, also auf das Doppelte des Normalwertes an, hierauf fällt der Wert der ausgeschiedenen Menge bis auf 0,06 g, steigt wieder bis auf 0,14 g. Parallel mit der Phosphorsäure ändert sich der Purinbasenstickstoff. Zu Beginn der Gewöhnung ist derselbe normal, steigt dann von 0,001 g bis auf 0,0018 g pro Tag und Kilogramm Tier, also um etwa 55,5%.

In Versuch 4 zeigt sich deutlich N-Ansatz. Dagegen wird auch hier Phosphor vermehrt ausgeschieden. Zuerst ist der Wert normal, dann fällt er von 0,15 auf 0,12 g, steigt dann aber rasch auf 0,19 g an. Mit der Phosphorsäure parallel wird zu Beginn der Morphingewöhnung etwa die normale Menge an Purinbasen ausgeschieden, dann erfolgt vermehrte Ausscheidung von 0,0024 bis 0,0033 g. Hierauf sinkt der Wert.

Der hier eingetretene N-Ansatz stimmt mit der von Luzzato angegebenen vermehrten N-Ausscheidung nicht überein, wohl aber mit den Versuchsergebnissen von Böck, Bauer und v. Thompson, die im Urin immer starke Verminderung des Harnstoffs und Gesamtstickstoffes fanden. Kratschmer will auch Verminderung der ausgeschiedenen Phosphorsäure im Harn, allerdings unter bereits bestehenden pathologischen Verhältnissen (Diabetes mellitus) konstatiert haben.

Morphinhunger.

Morphinhunger zeigt sich bei Tieren um so intensiver, je länger die Morphinzufuhr fortgesetzt wird. Das gilt auch für den Menschen. Es ist bekannt, daß man bei Morphinisten, die »entwöhnt« werden sollen, auf die größten Schwierigkeiten stößt. Wie schwer die Entsagung und Entbehrung des Alkaloids ist, wenn bereits Gewöhnung eingetreten ist, geht aus einem Brief des bekannten englischen Dichters Coleridge[1]), der selbst Opiophage war, hervor.

Er schreibt über seinen Zustand folgendes: »Denken Sie sich einen armen, elenden Menschen, der viele Jahre ein Leiden bekämpft, indem er fortwährend zu einem Laster seine Zuflucht nimmt, das eben das Leiden erzeugt. — Denken Sie sich das Jämmerlichste, Hilf- und Hoffnungsloseste was Sie kennen, und Sie werden einen ungefähren Begriff von meinem Zustande erhalten, soweit ein guter Mensch ihn zu fassen vermag.«

Ähnliches berichtet De Quincey, ein anderer bekannter englischer Schriftsteller von sich, in seinem Werke »Confessions of an opium-eater.«

Bei Hunden, die bekanntlich eine große Toleranz gegen Morphin besitzen, würde man wohl a priori geneigt sein, keine schweren

1) v. Bibra, Die narkotischen Genußmittel und der Mensch. Nürnberg 1855, S. 217.

Abstinenzerscheinungen, wie sie regelmäßig beim Menschen auftreten, zu erwarten. Allein schon am ersten Tage im Morphinhunger, begannen meine Tiere zur gewohnten Injektionszeit sehr unruhig zu werden. Sie winselten und heulten; wenn ich mich dem Käfig näherte, fingen sie an schrecklich zu bellen, kletterten an den Wänden empor, suchten schnüffelnd am Boden des Käfigs umher und machten im allgemeinen den Eindruck, als ob sie nach einer Hungerperiode gierig nach Nahrung verlangten. Die Lebhaftigkeit der Tiere nahm nach einigen Tagen ab. Sie verhielten sich dann wieder normal und zeigten schon 2—3 Tage nach der letzten Injektion sehr guten Appetit, erbrachen aber noch öfters.

Der dritte Hund lag während der ganzen Zeit der Morphinentbehrung im soporösen Zustande im Käfig, verhielt sich im allgemeinen ruhig, doch knurrte und stöhnte das Tier häufig. Schon am ersten Tage nach der letzten Morphininjektion nahm die Freßlust bedeutend zu. Am letzten Hunde (Versuch 4) waren keine besonders auffallenden Morphinhungererscheinungen zu beobachten. Das Tier verhielt sich meist ruhig. Nur selten begann es zu winseln. Bei allen Versuchstieren trat jedoch um die Zeit der gewohnten Injektion heftiger Speichelfluß auf. Diese Erscheinung wurde auch von Reach[1]) beobachtet. Die Appetitlosigkeit machte rasch sehr gutem Appetit Platz. Die zuweilen erbrochene Nahrung wurde meist wieder aufgefressen. Nach etwa 5—6 Tagen schwand die vermehrte Speichelsekretion und das Tier schien wieder vollkommen normal.

Wie bei der Morphingewöhnung sollte man unter diesen Umständen erst recht tiefgreifende Veränderungen des allgemeinen Stoffwechsels erwarten. Ich habe deshalb auch den Stickstoff-, Purin- und Phosphorstoffwechsel bei meinen Tieren nach Unterbrechung der Morphinzufuhr längere Zeit verfolgt und gebe hier die Resultate meiner Analysen in Tabellenform wieder.

Die Analysenzahlen und Bilanzen lassen ohne weiteres erkennen, daß im ersten und zweiten Versuche zuerst vermehrter, dann rasch verminderter Ansatz von Stickstoff erfolgt. Phosphorsäure und Purinbasen werden im Vergleich zur Morphingewöhnung in geringeren Mengen ausgeschieden.

In Versuch 3 dauert die vermehrte Ausscheidung von Stickstoff, Phosphorsäure und Purinbasen, pro Kilogramm Hund und Tag berechnet, noch vorläufig an; sie ist aber um etwa 33% geringer als während der Gewöhnung.

1) F. Reach, Zur Kenntnis der chronischen Morphinwirkung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1914, Bd. 116, S. 321—326.

Versuch 1.

Morphinhunger.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasen-N in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
11., 12. VIII. 1911	17,12	3.00	900	28,224	3,4416	0,1173	34,24	28,22	+ 6,02	6,00	3,44	+ 2,56
13., 14. VIII. 1911	17,25	3,26	1150	31,073	3,6156	0,0925	34,50	31,07	+ 3,43	6,52	3,61	+ 2,91

Versuch 2.

Morphinhunger.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasen-N in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
11., 12. VIII. 1911	17,12	3,00	835	28,2898	2,8156	0,1190	34,24	28,29	+ 5,95	6,00	2,81	+ 3,19
13., 14. VIII. 1911	17,25	3,00	1175	30,4325	4,3663	0,0976	34,50	30,43	+ 4,07	6,52	4,36	+ 2,16

Versuch 3.
Morphinhunger.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasen-N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Perioden in g	N der Fäzes in g	P_2O_5 der Fäzes in g	Purinbasen-N der Fäzes in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
12., 13., 14., 15., 16. I.	6,88	1,16	2935	37,3919	4,0209	0,0873	94	2,9962	2,1282	0,0415	34,40	38,88	— 4,48	5,80	5,08	+ 0,72
17., 18., 19., 20., 21. I.	6,88	1,16	2375	35,9100	4,8688	0,0873					34,40	37,40	— 3,00	5,80	5,93	— 0,13

Pro Kilogramm Hund und Tag werden ausgeschieden:

Normal:

N in g	P_2O_5 in g	Purinbasen in g
0,60	0,09	0,001

Im Zustand des Morphinhungers:

N in g	P_2O_5 in g	Purinbasen in g
0,85	0,11	0,0023
0,82	0,12	0,0023

Versuch 4.
Morphinhunger.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P_2O_5 der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P_2O_5 des Harnes in g	Purinbasen-N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Perioden in g	N der Fäzes in g	P_2O_5 der Fäzes in g	Purinbasen-N der Fäzes in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P_2O_5 in g	Ausgeschiedenes P_2O_5 in g	P_2O_5-Bilanz in g
19., 20., 21., 22., 23. I.	7,10	1,18	2915	28,9750	3,9066	0,0663	152	8,4871	2,0869	0,1175	35,50	33,23	+ 2,27	5,90	4,95	+ 0,94
24., 25., 26., 27., 28. I.	8,08	1,30	2475	36,3825	5,6183	0,0736					40,40	40,62	— 0,22	6,50	6,66	— 0,16

Pro Kilogramm Hund und Tag werden ausgeschieden:

Normal:

N in g	P_2O_5 in g	Purinbasen in g
1,16	0,15	0,0031

Im Zustand des Morphinhungers:

N in g	P_2O_5 in g	Purinbasen in g
1,00	0,15	0,0038
1,23	0,20	0,0039

In Versuch 4 erfolgt zuerst Stickstoffansatz, dann vermehrte N-Ausscheidung. Phosphorsäure wurde während der ersten 5 Tage wie im normalen Zustand ausgeschieden, dann wird die Ausfuhr vermehrt. Purinbasen wurden andauernd in erhöhtem Maße ausgeschieden.

Zusammenstellung meiner Resultate.

Wenn ich nun alle meine Beobachtungen und Resultate zusammenstelle, so ergibt sich folgendes:

Während der Morphingewöhnung häufig eintretendes Erbrechen ist jedenfalls auf die von Riegel und Hirsch beobachtete anfängliche Hemmung und die dann folgende Verstärkung der Magensaftsekretion zurückzuführen. Bei fortgesetzter Morphinzufuhr schwinden nach Kleine diese Sekretionsanomalien wieder; es tritt dauernde »Narkose der Magennerven« ein. Infolge der bei Abwesenheit genügender Mengen von Salzsäure und peptolytischen Fermenten lange im Magen verharrenden Nahrung ist die Verdauung eine schlechtere. Verminderte Nahrungsaufnahme und schlechtere Ernährung sind die direkte Folge. Wenn auch während der Gewöhnung Stickstoffansatz eintrat, so ist derselbe, absolut genommen, nicht groß. Die Tiere nahmen ihr Futter wegen Appetitlosigkeit meist erst innerhalb zweier Tage, also in der doppelten Normalzeit auf. Die Gewichtsabnahme der Hunde findet ihre Erklärung einerseits, wohl zum Teil, in der beobachteten Lipurie, andererseits aber auch durch die Tatsache, daß Tiere in der Gefangenschaft an und für sich meist schon an Körpergewicht abnehmen, infolge der ungenügenden Nahrungsaufnahme.

Die während der Gewöhnung bei Hunden regelmäßig auftretende vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure, Purinbasen und Fett berechtigt zu der Annahme, daß durch die Morphinzufuhr gesteigerter Zerfall von Nervensubstanz eintritt. Hier wäre wohl in erster Linie an den Zerfall von Lezithin oder lezithinähnlichen Verbindungen zu denken. Durch die Beobachtung von Babel[1]), daß die Gehirnzellen bei reichlicher Zufuhr von Sauerstoff eine große Affinität zu Morphin zeigen und dasselbe relativ rasch zu oxydieren vermögen, wird diese Annahme unterstützt. Babel meint, daß »gewisse Hirnzellen eine größere spezifische Affinität zu Morphin zeigen wie andere, und daß eine direkte Anlagerung des Alkaloides an gewisse Elementarorganbestandteile stattfindet«.

1) A. Babel, Über das Verhalten des Morphins und seiner Derivate im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 262—270.

Vielleicht sind die Vorgänge so zu deuten, daß der »chemische Fremdkörper« Morphin direkt gewisse basische Bestandteile bestimmter Zellen des Zentralnervensystems »ersetzt«, im chemischen Sinne also substituiert. Cloetta[1]) nimmt an, daß bei der Morphingewöhnung die Gehirnzellen deswegen eine starke Funktionsstörung erleiden, weil die Gehirnlipoide immer mehr Morphin binden. Parallel mit dem gesteigerten Morphinbindungsvermögen, soll eine vermehrte Spaltung des Morphinmoleküls einhergehen.

Biberfeld[2]) konnte in vier Versuchen keine Abnahme der Gehirnlipoide nachweisen. Auch soll der Gesamtstickstoffgehalt des Gehirns nach der Morphingewöhnung unverändert gefunden worden sein. Diese Versuche können aber meines Erachtens nicht sicher beweisen, ob nicht doch gewisse stickstoffhaltige, basische Stoffe des Gehirns durch Morphin substituiert werden. Mit dieser Annahme stimmen auch Beobachtungen von G. Ghedini[3]) überein, der Meerschweinchen mit dem Gehirn von an Morphinvergiftung gestorbenen Tieren behandelte. Die Meerschweinchen gingen nicht zugrunde. Ghedini zog daraus den Schluß, daß das Gehirn imstande sei, das Alkaloid Morphin zu »binden und zu neutralisieren«.

Diese Veränderungen in der Zusammensetzung der Nervenzelle würden sich dann durch Funktionsänderungen oder Funktionsausfall der betroffenen Zellen auch äußerlich erkennbar machen. Solche Hypothesen bedürfen aber jedenfalls noch sehr eingehender experimenteller Prüfung.

Nach Dorlencourt[4]) beteiligen sich aber wahrscheinlich auch noch andere Organe, außer dem Gehirn, an der Zerstörung des Morphins. Die Leber von Hunden zerstörte in wachsendem Maße Morphin, parallel mit dem Grade der Morphingewöhnung.

Nach meinen Versuchen will es mir aber scheinen, daß fortgesetzte Morphineinverleibung vermehrten Zerfall von Nukleinsubstanzen bewirkt. Dafür spricht einerseits die vermehrte Phosphorsäure-, andererseits die erhöhte Purinausscheidung, welche nach

---

1) M. Cloetta, Über das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Gewöhnung an dasselbe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 453—480.

2) J. Biberfeld, Über die Mengenverhältnisse der Hirnlipoide morphingewöhnter Hunde. Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 70, S. 158—163.

3) G. Ghedini, Über den Einfluß der Hirnsubstanz auf die Toxizität des Morphins. Ann. Ist. Maragliano 1914, Bd. 2, S. 185—192.

4) H. Dorlencourt, Über die Zerstörung von Morphinum hydrochloricum in vitro durch Organe von unbehandelten und an Morphin gewöhnten Tieren. Compt. rend. soc. biol. 1913, Bd. 74, S. 895—897.

meinen Beobachtungen immer gleichzeitig eintreten. Wäre vermehrte Phosphorsäureausscheidung allein beobachtet worden, so wäre daran zu denken, daß H_3PO_4 auch aus anderen Organen stammen könnte, infolge allgemeinen, nicht lokalisierten Gewebszerfalls und Freiwerden von Nukleinsäuren aus Kernen.

Die Lipurie kann als Folge des bei Morphinisten häufig beobachteten Schwindens des Fettpolsters bei gleichzeitiger Nierenschädigung aufgefaßt werden und wird auch ihrerseits Abnahme des Körpergewichtes zur Folge haben.

Durch die während der Morphingewöhnung allmählich versiegende Magensaftsekretion muß die Verdauung sehr verlangsamt werden. Wenn nun im »Morphinhunger« plötzlich mit der Morphineinverleibung abgebrochen wird, so ruft die nun nicht mehr bestehende oder nur in schwächerem Grade noch fortdauernde »narkotische Wirkung auf die Drüsenzellen« des Magens und wohl auch des Darmes und seiner Adnexe schwere Abstinenzerscheinungen hervor. Die Salzsäureausscheidung wird nun von neuem erheblich verstärkt beginnen, so daß der Mageninhalt mit Salzsäure überschwemmt wird. Diese Sekretion bzw. Hypersekretion wirkt auf die Magen- und auch Darmschleimhaut als Reiz. Das im »Morphinhunger« häufig eintretende Erbrechen findet in diesem krankhaften Reiz eine befriedigende Erklärung.

Wenn im Zustand des »Morphinhungers« noch anhaltende, aber schon etwas verminderte Ausscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen beobachtet wird, so muß dieselbe noch immer als ausgesprochene Morphinwirkung aufgefaßt werden; denn bald nehmen die Werte hierfür weiter ab.

Ich komme also auf Grund meiner Untersuchungen zu dem Schluß:

Die im Morphinhunger oder während der Entwöhnung beobachteten schweren Erscheinungen sind in der Hauptsache gastro-intestinalen Ursprungs. Es handelt sich dabei, wie es scheint, in erster Linie um die Folgen gewisser Sekretionsanomalien und damit zusammenhängend, plötzlich einsetzender Veränderungen in der Funktionsfähigkeit der Verdauungsorgane. Nimmt der Morphinist das Gift weiter, so dauert die »Sekretionsnarkose« weiter fort. Unterbricht er die Zufuhr, so wirkt die alsdann plötzlich eintretende Hypersekretion nun ihrerseits als heftiger Reiz. Neben diesen peripheren Wirkungen am Digestionsapparat und seinen Adnexa spielen aber auch Veränderungen im Zentralnervensystem bei dem Zustandekommen der »Entwöhnungserscheinungen« eine Rolle.

Die in meinen Stoffwechselversuchen an Hunden erhobenen Befunde, insbesondere die gleichzeitig vermehrte Ausscheidung von Purinbasen und von Phosphorsäure sprechen meines Erachtens entschieden dafür, daß das Zentralnervensystem bei länger dauernder Morphinzufuhr Veränderungen seiner normalen Zusammensetzung erleidet, die bei der Morphingewöhnung, weil diese sehr langsam und allmählich erfolgt, keine heftigeren Erscheinungen auslösen. Wird aber die Morphinzufuhr plötzlich unterbrochen, so machen sich die Folgen eines plötzlich einsetzenden Mangels integrierender Bestandteile von Nervenzellen geltend, welcher dann die bekannten, heftigen Erscheinungen auslöst. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß das basische Morphin oder Abbauprodukte desselben bei der Gewöhnung andere basische Stoffe der Nervenzelle zu ersetzen vermögen. Wegfall dieses neuen basischen Bestandteiles der Nervenzellen verursacht Änderungen im Chemismus der Zelle und somit auch äußerlich ohne weiteres erkennbare Funktionsstörungen.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Die Nikotinwirkung am isolierten Froschherz.

Von

Johannes Hett.

Von Truhart[1]) ist unter O. Schmiedeberg die Nikotinwirkung am Froschherz in situ bei kleinen Dosen ($^1/_4$—$^1/_3$ mg Alkaloid subkutan) als spontan reversibler diastolischer Stillstand beschrieben worden (in 9 von 13 Versuchen). Größere Dosen hatten Abnahme der Kontraktionsstärke und der Frequenz zur Folge. Der Stillstand war hier weit seltener. Von weiteren Untersuchern ist der diastolische Stillstand bestätigt worden. Genauere Beobachtungen über Dosierung und Vergiftungsverlauf am isolierten Froschherz liegen bisher nicht vor.

Folgende Untersuchungen wurden alle am isolierten Froschherz ausgeführt.

Versuchsanordnung.

Gerade Herzkanüle durch die Aorta in den Ventrikel eingeführt, Klemme an die Herzspitze. Registrierung mittels Kymographion wie gewöhnlich. Die Kanüle wurde zu Anfang nach Entfernung von noch sichtbarem Blut mit 2 ccm Ringer gefüllt. Die Dosierung erfolgte durch Zusatz von je 0,1 ccm mittels Pravazscher Spritze zum Kanüleninhalt; die dadurch hervorgerufenen Konzentrationsschwankungen sind gering und so eine genauere Dosierung gewährleistet als durch Tropfengabe.

I. Vaguswirkung.

Den oben erwähnten diastolischen Stillstand sah ich in 11 von 39 Versuchen eintreten (s. Tabelle 2), nicht sofort nach der Giftzufuhr sondern nach einer Latenzzeit von 15″—2′. Während dieses Zeit-

---

1) Truhart, Dissertation Dorpat 1868. — O. Schmiedeberg, Arbeiten a. d. Physiol. Anstalt zu Leipzig 1870, Bd. 5, S. 41.

raumes nahm die Amplitude und in geringem Maße die Frequenz ab. Eine sofortige Beschleunigung habe ich gleich nach der Vergiftung nicht beobachtet. Die Amplitudenabnahme in der Latenzzeit betrug 3—32% der Amplitude vor der Vergiftung. Im Verlaufe der Latenzzeit nahm die systolische Entleerung des Ventrikels und der Vorhöfe allmählich immer mehr ab; diese kontrahierten sich immer unvollständiger und langsamer, um dann prall gefüllt keine Kontraktion mehr zu zeigen. Der diastolische Stillstand war eingetreten. Er dauerte 18″—10′. Dem Stillstand folgten nun spontan entweder sofort regelmäßige, wenn auch verlangsamte Kontraktionen des Herzens, wobei die normale Füllung der Vorhöfe und des Ventrikels eintrat, oder es wurden zuvor erst 1—2 Gruppen von 3—4 Einzelschlägen, erstere durch kurze Pausen getrennt, beobachtet. Die Amplitude zu Beginn der regelmäßigen Kontraktionen oder der ihnen vorhergehenden Gruppen entsprach in ihrer Höhe derjenigen am Ende der Latenzzeit. Beide Werte, Amplitude wie Frequenz, erreichten im weiteren Verlauf (5—10′ nach dem Stillstand) annähernd die Größe wie vor der Vergiftung. Die Amplitude konnte dabei dauernd etwas kleiner bleiben, als vor der Vergiftung. Die Frequenz erreichte dagegen regelmäßiger ihren früheren Wert; ja es konnte sogar in zwei Versuchen nach dem Stillstand (3 und 6′) eine Frequenzzunahme um 14 bzw. 7% festgestellt werden.

Typisch war die Abnahme der Frequenz während der Latenzzeit und des Stillstandes. Diese wurde durch Zunahme wieder ausgeglichen. Ich möchte diese primäre Ab- und Zunahme als primäre Frequenzschwankung bezeichnen. Sie war nur bei Versuchen, die einen diastolischen Stillstand zeigten, zu beobachten. Als Beispiel für die Größe dieser Schwankung seien zwei Versuche erwähnt.

Versuch 101.

Frequenz vor der Vergiftung $43^1/_2$ Schläge. 6′ nach der Vergiftung 47 Schläge in der Minute.

Versuch 95.

Frequenz vor der Vergiftung 37 Schläge. 3′ nach der Vergiftung 31 und 5′ danach 37 Schläge.

Der Stillstand war spontan reversibel und trat nur bei der ersten Dosis ein; war er bei dieser nicht eingetreten, so trat er nie ein bei einer weiteren. Somit reagiert ein Nikotinherz, das bei der ersten Dosis keinen Stillstand gezeigt hat, bei einer zweiten Dosis anders als ein normales Herz bei der ersten Dosis. Das normale Herz kann

evtl. den Stillstand bei der ersten Dosis zeigen, das auch mit einer kleinen Menge nikotinisierte nicht bei der zweiten Dosis.

Die Einzelheiten über die Dosis, Latenzzeit und Dauer des Stillstandes, gibt folgende Tabelle:

Tabelle 1.

Versuch Nr.	Dosis Nikotin in g	Latenzzeit	Dauer des Stillstandes
68	0,00001	2′	7′
69	0,00001	1′ 30″	10′
78	0,00001	1′	2′
95	0,00002	45″	1′ 30″
98	0,00002	45″	1′
101	0,00002	1′ 30″	2′
85	0,0001	15″	18″
66	0,0002	15″	1′
105	0,0002	30″	1′

Latenzzeit und Dauer des Stillstandes schienen sich mit steigender Dosis zu verringern, sonst war ein qualitativer Unterschied des Stillstandes bei den verschiedenen Dosen nicht zu bemerken. Die Zahl der Versuche, der Dosen und Stillstände verteilt sich wie folgt:

Tabelle 2.

Dosis Nikotin in g	Zahl der Versuche	Zahl der Stillstände
0,000001	1	0
0,000002	1	0
0,00001	5	2
0,00002	8	5
0,00003	3	1
0,0001	3	1
0,0002	6	2
0,0003	6	0
0,0004	1	0
0,0005	3	0
0,0006	1	0
0,0008	1	0
—	—	—
—	39	11

Größere Dosen als 0,0008 g Nikotin zeigten keinen diastolischen reversiblen Stillstand, weshalb sie in dieser Tabelle weggelassen sind. Das Optimum für den Eintritt eines Stillstandes schien innerhalb der Dosen von 0,00001—0,0002 g zu liegen.

In zwei Versuchen wurde während des diastolischen Stillstandes, der nach je 0,00002 g erfolgt war, je 0,00002 g Atropin gegeben. Es traten sofort Kontraktionen des Vorhofes und Ventrikels ein. Die Dauer des Stillstandes vor der Atropinisierung betrug $^3/_4$ bzw. $^1/_2{}'$. Die Kontraktionen sind wohl durch Atropin ausgelöst worden. In beiden Fällen trat Vergrößerung der Amplitude nach dem Stillstand ein um 27 bzw. 33% der Amplitude vor der Vergiftung. Man kann diese plötzliche Zunahme, die ja sonst nicht auftritt, als eine positive Nachschwankung auffassen, die dadurch zustande kommt, daß die hemmende Wirkung des Nikotins an seinem Angriffspunkt (der Überleitungsstelle von der prä- zur postganglionären Faser) durch das mehr peripher angreifende Atropin plötzlich aufgehoben wird.

Bei vorheriger Atropinisierung des Herzens trat nie diastolischer Stillstand ein.

II. Allgemeiner Vergiftungsverlauf.

Als Beispiel seien zuerst zwei Versuche erwähnt:

a) Nach der Dosis von 0,00002 und 0,00001 g (zweite Dosis 4′ nach der ersten) nahm die Amplitude und Frequenz langsam ab; Stillstand trat nicht auf. Nach 1^h war die Frequenz von 48 Schlägen vor der Vergiftung auf $41^1/_2$ Schläge als tiefsten Punkt gefallen; die Amplitudenabnahme betrug dabei 15%. Nach 2^h hatte letztere mit 50% ihren tiefsten Stand erreicht. Die Frequenz hatte mit 45 Schlägen schon wieder eine Zunahme erfahren. Nach 3^h 38′: Frequenz 48 Schläge; Amplitudenabnahme nur noch 38%. Nach 19^h war die Amplitudenabnahme 76%; Frequenz 37 Schläge. Der Ventrikel hatte sich etwas mit Ringer gefüllt, so daß er sich nicht so gut kontrahieren konnte. Irgendwelche Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge waren nicht zu beobachten.

b) Nimmt man eine größere Menge Nikotin, so ist die Abnahme der Amplitude größer, wie aus folgendem Versuch hervorgeht.

Dosis 0,00002 und 0,0001 g (zweite Dosis 8′ nach der ersten). 1^h nach der Vergiftung betrug die Amplitudenabnahme 50%; Frequenz war 38 gegen 44 Schläge vor der Vergiftung. Größte Amplitudenabnahme 75% nach 2^h 45′; Frequenz dabei $40^1/_2$ Schläge. Nach 4^h 30′ Amplitudenabnahme nur noch 30%; Frequenz $41^1/_2$ Schläge.

Bei Dosen bis zu 0,0001 g Nikotin beobachten wir also eine ganz allmähliche Abnahme sowohl der Frequenz als der Amplitude, der eine Zunahme folgt. Ein deutlich abgegrenztes Wirkungsmaximum zu Anfang ist nicht vorhanden. Nach 1—2^h ist, wie aus obigen Beispielen zu ersehen, das Maximum der Abnahme erreicht. Ein Unterschied im Verhalten zwischen Amplitude und Frequenz besteht darin, daß letztere ihren tiefsten Punkt eher erreicht als erstere, so daß man drei Stadien der Wirkung unterscheiden kann: 1. Amplitude und Frequenz fallen, 2. Amplitude fällt, Frequenz steigt, 3. Amplitude und Frequenz steigen.

In Beispiel a) wäre das erste Stadium in der 1. Stunde nach der Vergiftung beendet; bas zweite Stadium verläuft in der 2. Stunde und danach das dritte. Die Frequenz kann bei der Zunahme ihren Ausgangswert vor der Vergiftung annähernd oder ganz erreichen, ja sogar um einige Schläge übersteigen, wenngleich letzteres seltener ist. Die Amplitude erholt sich bis zu 70—80% ihrer Ausgangshöhe; die Zunahme geht ebenso allmählich vor sich wie die oben beschriebene Abnahme. Nach 24′ ist sowohl Frequenz als auch Amplitude wiederum gesunken. Der Ventrikel ist dann meist etwas dilatiert. Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge sind nicht zu beobachten.

Wurden Dosen von 0,0001 g in mehrfacher Wiederholung gegeben oder gleich 0,0002 g usw., so zeigte sich zuerst nur ein quantitativer Unterschied gegenüber den oben erwähnten Versuchen. Die allmähliche Abnahme der Amplitude geht schneller vor sich, jedoch auch ohne ein ausgesprochenes Wirkungsmaximum zu Anfang. Die Frequenz ist von dieser schnelleren Abnahme weniger betroffen, sie nimmt in dem Maße wie bei den Dosen bis zu 0,0001 g und selbst noch weniger ab. Je kleiner die Amplitude wird, um so geringer ist die Kontraktion der Vorhöfe und des Ventrikels. Die Systole wird immer unvollständiger. Die Pause As.-Vs. ist deutlich verlängert; so konnte ich bei Dosen von 0,0008 g nach 3′, bei 0,0004 g nach 13′, das deutlich verlängerte As.-Vs.-Intervall beobachten. Im weiteren Verlauf trat nun als charakteristisches Zeichen der Wirkung der Dosen von 0,0001 g und mehr die Halbierung der Ventrikelschläge ein. Der Ventrikel antwortete nur nach jedem zweiten Vorhofschlag mit einer Kontraktion. Vor diesem Halbierungsstadium konnte eine kurze Phase von Unregelmäßigkeiten im Kontraktionsverlauf vorhergehen. Es kamen so z. B. erst auf vier Vorhofschläge drei Ventrikelschläge und schließlich zwei; man kann so den Übergang der regelmäßigen Schlagfolge in den Halbierungsrhythmus vor sich gehen sehen. Eine direkte Abhängigkeit der Zeit bis zum Eintritt des Halbierungsstadiums und der Konzentration konnte ich nicht deutlich feststellen. Die Zeiten waren folgende:

Tabelle 3.

Versuch Nr.	Konzentration	Zeit nach Dosis, in der Halbierung eintrat	Tiere
8	1:6000	50′	58 g, Esculenta ♂
12	1:6000	15′	86 g, Esculenta ♀
9	1:7500	15′	80 g, Esculenta ♀

Zu Beginn des Halbierungsstadiums wurden die Kontraktionen des Ventrikels besser, die Systole immer vollständiger. Die Kurve zeigte entsprechend größere Amplituden. Die Frequenz nahm ebenfalls zu, und zwar am Vorhof doppelt so viel wie am Ventrikel. Genau wie bei früheren kleineren Dosen ist die Amplitudenzunahme nie so groß, daß der Ausgangswert vor der Vergiftung erreicht wird. Bei den obigen Konzentrationen ist die prozentuale Zunahme noch geringer (bis 50%) als bei den kleineren Dosen (0,00002—0,0001 g). Das Herz erholt sich weniger vollständig, was ja entsprechend der höheren Konzentration zu erwarten ist. Die Frequenz der Vorhöfe erreicht dagegen meist den Wert der Schlagzahl des ganzen Herzens vor der Vergiftung und kann diese übersteigen, wenn auch seltener. Der Ventrikel nimmt entsprechend der Halbierung bloß um die Hälfte zu. Nach 24^h schlägt das Herz meist noch im Halbierungsrhythmus, oder es sind bloß noch Vorhofkontraktionen zu beobachten, wobei der Ventrikel diastolisch gefüllt ist. Es sind nach 24^h Frequenz und Amplitude wiederum gefallen. Ob bloß noch der Vorhof schlägt oder das ganze Herz im Halbierungsrhythmus, hängt sehr von der Größe der Tiere ab. Die Herzen der Männchen schienen widerstandsfähiger zu sein als die der Weibchen.

Die Dosen von 0,001—0,002 g Nikotin sind die maximalen; nach ihnen können die Erscheinungen am Herzen sehr verschieden ausfallen. Es fällt zunächst die Amplitude innerhalb der ersten 10″ nach der Vergiftung auf 0 oder wenige Millimeter herab. Die Frequenz ist dabei gering verlangsamt. Eine Beschleunigung auch bei diesen maximalen Dosen habe ich nie gesehen. Während dieses Abfalles zeigte das Herz immer mehr diastolische Füllung. Im weiteren Verlauf kann nun diese bestehen bleiben. Es sind dann Vorhof und Ventrikel diastolisch gefüllt; nur der Sinus schlägt mit verlangsamter Frequenz weiter. Nach einigen Stunden ist auch diese Pulsation geschwunden. Ist das Herz widerstandsfähiger, so kann nach dem eben geschilderten Verlauf der Abnahme und nachdem der Sinus allein einige Minuten geschlagen hat, der Vorhof sich wieder kontrahieren oder selbst der Ventrikel an der Atrioventrikulargrenze Kontraktionen zeigen. Eine noch geringere Nikotinwirkung ist dann zu sehen, wenn selbst der Ventrikel sich wieder kontrahiert, zuerst im Halbierungsrhythmus und in seltenen Fällen auch das ganze Herz in Vollkontraktionen.

Bemerkenswert ist, daß zu Beginn der Nikotinwirkung nach dem Abfall der Amplitude lebhafte unkoordinierte Kontraktionen des Vorhofes und Ventrikels auftreten können. Sie dauern nur höchstens

$^1/_2$—1′. Die Kurve ist dabei sehr unregelmäßig. Nach 24^h ist bei Dosen von 0,001—0,002 g nur noch Vorhofs- oder Sinuskontraktion zu sehen, oft auch diese nicht mehr. Das Herz steht dann in diastolischer oder auch in systolischer Starre.

III. Elektrische Erregbarkeit.

Durch die gerade Herzkanüle wurde ein Platindraht in den Ventrikel eingeführt. Als Ableitung dienten eine Klemme und ein Metalldraht an der Spitze. Reizung erfolgte durch Öffnungsinduktionsschläge.

Nach 17^h konnte das mit 0,0003 (beim zweiten Versuch 0,0004) g Nikotin vergiftete Herz, das keine Ventrikelkontraktionen, sondern nur geringe Sinus- und Vorhofspulsationen zeigte, durch einige elektrische Reizschläge wieder zu spontanen Ventrikelkontraktionen gebracht werden. Die Höhe der Amplitude dieser Kontraktionen betrug $^2/_3$ der Anfangsamplitude vor der Vergiftung vor 17^h.

Es war also der Ventrikel, trotzdem er nicht mehr geschlagen hatte, noch reizbar.

Im Halbierungsstadium konnte der zweite fehlende Ventrikelschlag durch elektrische Reizung ausgelöst werden. Es trat nach dieser Reizung und der entsprechenden Kontraktion keine kompensatorische Pause ein, denn es handelte sich nicht um eine Extrasystole, sondern nur um Auslösung des fehlenden zweiten Ventrikelschlages im Halbierungsstadium.

Das Refraktärstadium habe ich niemals nach Nikotinvergiftung aufgehoben gefunden.

Bei 0,001 g und mehr zeigte der Ventrikel 20—30′ nach der Vergiftung nur noch geringe Reizbarkeit. Nach 1^h war bei Reizung an der Kurve kaum noch ein Ausschlag festzustellen, am Herzen selbst ebenfalls keine Kontraktion wahrzunehmen.

IV. Reversibilität.

Aus der Kanüle wurde der nikotinhaltige Herzinhalt herausgenommen und durch neuen, giftfreien Ringer ersetzt (= 1 mal gespült).

Es zeigte sich, daß die Nikotinwirkung durch Spülung nur teilweise reversibel ist.

Schon nach 0,0003 g konnte durch Spülen (5 bzw. 8′ nach der Vergiftung) keine Verminderung der allgemeinen Giftwirkung erzielt werden. Mehrfaches, besonders aber kurz hintereinander erfolgtes Spülen wirkte im Gegenteil schädigend, so daß die Amplitude weiter sank.

Der Eintritt des Halbierungsstadiums konnte bei den betreffenden Dosen nicht durch Spülung verhindert und in seinem Eintritt nicht deutlich hinausgeschoben werden.

Bessernd wirkten die Spülungen, die gleich (1 und 2′) nach der Vergiftung mit 1 oder 2 mg Nikotin gemacht wurden. Es konnte die auf 0 gesunkene Amplitude zu größeren Ausschlägen, der nicht schlagende Ventrikel wiederum zur Pulsation gebracht werden.

Aus obigem geht also hervor, daß immer ein Teil der Giftmenge schnell gebunden wird; der übrige Teil, der bei großen Giftmengen entsprechend größer ist als bei kleinen, wird durch bald nach der Vergiftung eintretende Spülung beseitigt; so erklärt sich die teilweise Besserung durch Spülung nach großen Dosen.

Es wurden weiterhin Versuche der Art angestellt, daß der Inhalt eines Nikotinherzens einem normalen Herzen beigesetzt oder in das normale Herz gebracht wurde, nachdem dessen Inhalt entfernt worden war.

In dem ersten Herzen wurde die der Größe der Dosis entsprechende Wirkung beobachtet, z. B. bei 0,001 g die oben beschriebenen Unregelmäßigkeiten im Kontraktionsverlauf und der starke Abfall der Amplitude usw. Gab man nun nach 11′ den Inhalt des Herzens 1 dem normalen Herzen 2 zu, so wurde bei letzterem eine Wirkung erzielt, die sonst bei Dosen bis zu 0,0002—0,0008 g zu beobachten ist, also spontan reversibler diastolischer Stillstand und allmählicher Abfall der Amplitude usw.

Es bestätigt sich also auch hier die obige Beobachtung einer schnellen und festen Bindung eines Teiles des Giftes.

V. Gegengifte.

Kampfer, Physostigmin, Adrenalin, $CaCl_2$, $MgSO_4$ haben keinen wesentlichen Einfluß auf die Nikotinwirkung.

Nur Strophanthin (0,00002 g) bewirkte bei 0,0004 und 0,001 g Nikotin eine Zunahme der gesunkenen Amplitude ohne Frequenzschwankungen. Die Zunahme trat entweder gleich oder auch erst nach einigen Minuten nach der Strophanthingabe ein. Die Höhe der Amplitude vor der Vergiftung konnte erreicht werden. Auf der erreichten Höhe blieb die Amplitude weitere 5′ (bzw. 20′), um dann auf das Maß vor der Strophanthingabe zu sinken. Sie konnte dann aber spontan nochmals in derselben Weise, wie eben erwähnt, eine Vergrößerung erfahren, um schließlich wiederum auf den früheren Wert zu sinken und evtl. später die typische Strophanthinwirkung zu zeigen.

Einen anhaltenden Einfluß bewirkt also Strophanthin nicht.

Atropin hat nur auf die Vaguswirkung des Nikotins Einfluß, wie schon im Eingang erwähnt. Im weiteren Vergiftungsverlauf war kein Einfluß des Atropins auf die Nikotinwirkung zu beobachten, weder auf Frequenz noch Amplitude und Halbierung.

Zuletzt sei noch eine Wirkung des Atropins allein in geringen Konzentrationen erwähnt.

Es trat gleich nach der Dosis oder 1′ später eine Zunahme der Amplitude ein, die in 1—2′ ihr Maximum erreichte und nun weiterhin konstant blieb. Die Frequenz änderte sich nicht. Nach 10′ konnte dann eine allmähliche geringe Abnahme der Amplitude eintreten. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß bei der Konzentration von $1:21 \cdot 10^6$ das Optimum der Wirkung liegt.

Tabelle 4

Versuch Nr.	Konzentration	Resultat
48	$1:21 \cdot 10^7$	Geringe Zunahme der Amplitude um 2,5% in 1′
46	$1:42 \cdot 10^6$	Zunahme der Amplitude um 18% in 1′
47	$1:21 \cdot 10^6$	Zunahme der Amplitude um 55% in 2′
47	$1:6 \cdot 10^6$	Abnahme der Amplitude um 26,7% in 12′
42	$1:4 \cdot 10^6$	Amplitude nicht geändert
40	$1:21 \cdot 10^4$	Amplitude nicht geändert
34	$1:6 \cdot 10^3$	Abnahme der Amplitude um 20% in 2′
33	$1:6 \cdot 10^3$	Amplitude nicht geändert

Zusammenfassung.

Die Nikotinwirkung ist:

1. eine Vaguswirkung (bis zu 0,0002 g beobachtet). Die Wirkung ist spontan reversibel und tritt bei vorheriger Atropinisierung nicht ein;

2. eine Störung im reizleitenden Apparat des Herzens;

3. eine direkte Schädigung des Muskels. Die elektrische Reizbarkeit nimmt bei großen Dosen (0,001 g und mehr) rasch ab.

Die feste Bindung eines Teiles des Giftes geht rasch vor sich. Daraus erklärt sich die nur teilweise Irreversibilität.

III.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes.

2. Mitteilung.

Von

Hermann Freund.

(Mit 7 Kurven im Text.)

In einer früheren Mitteilung wurde über Versuche[1]) berichtet, die eine pharmakologische Analyse der Gifte des defibrinierten Blutes zum Gegenstand hatten. Der Ausgangspunkt war die Wirkung auf die Körpertemperatur von Kaninchen[2]); dabei waren bereits die beiden wesentlichsten Punkte klar geworden, die sich auch später bestätigen ließen: daß nämlich die Gifte auch aus körpereigenem Blute nicht nur bei der Gerinnung, sondern auch ohne sie durch den Zerfall der Blutzellen, besonders der Blutplättchen, entstehen, und ferner daß die Gifte sich mit der Zeit nach Art und Stärke verändern.

Die Bedeutung, die eine Entstehungsmöglichkeit wirksamer Substanzen aus dem Bestande des Tierkörpers selbst für manche Fragen der Therapie und Pathologie gewinnen kann, ist kürzlich ausführlich an anderer Stelle[3]) besprochen worden. Es fehlt nicht an Hinweisen, daß die im Blute sich bildenden wirksamen Stoffe nur einen der Untersuchung leicht zugänglichen Einzelfall für ähnliche oder gleiche Produkte des Zellzerfalls oder Zellstoffwechsels auch im lebenden Organismus darstellt. Dafür spricht unter anderem auch die große

---

1) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 284.

2) H. Freund, D. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 105, S. 44 und 1912, Bd. 106, S. 556.

3) H. Freund, Med. Klinik 1920, Hft. 17, S. 437.

Ähnlichkeit der bisher untersuchten Wirkungen und ihrer Angriffspunkte mit denen mancher inneren Sekrete.

Die bisherigen Untersuchungen beschränkten sich auf die Prüfung an einigen überlebenden Organen und am Kaltblüter und haben dabei zahlreiche Angriffspunkte am autonomen System und vor allem den nach den oben erwähnten Fieberversuchen vorauszusehenden Wechsel der Giftwirkungen besonders deutlich gezeigt; frisch defibriniertes Blut enthält vergängliche Gifte — »Frühgifte« —, die nach einiger Zeit ihre Wirkung verlieren und durch andere Gifte — »Spätgifte« — verdrängt werden.

Wir haben also mit zwei Reihen von Giftwirkungen zu rechnen, von denen die erste oft nur in der allerersten Zeit nach der Gerinnung oder dem Blutplättchenzerfall nachweisbar ist. Zur ihr gehören:

1. an den Hautmuskelgefäßen des Frosches eine Gefäßerweiterung,

2. am Froschherzen nach intravenöser Injektion eine vorübergehende Shockwirkung mit nachfolgender hochgradiger Verschlechterung der Aktion, eine Herzschädigung, bei der Digitalisdosen, die sonst regelmäßig zu systolischem Stillstand führen, erheblich abgeschwächt wurden,

3. am Warmblüterdarm eine mehr oder weniger ausgesprochene Hemmung, die selten rein in Erscheinung trat, sondern meist von einer Erregung gefolgt war,

4. am Warmblüteruterus eine Erregung.

Die zweite Reihe, die der Spätgiftwirkungen, die das defibrinierte Blut erst beim Stehen entfaltet, oder die erst zur vollen Geltung kommen, wenn die Frühgiftwirkungen vergangen sind, ist den eben beschriebenen entgegengesetzt; die Spätgifte bewirken also:

1. an den Gefäßen die bekannte »Gefäßverengerung« (»adrenalinähnliche Substanzen«),

2. am Herzen eine wohlcharakterisierte Wirkung, die als digitalisähnlich bezeichnet werden kann und sich mit sonst unwirksamen Digitalisdosen zur vollen Digitaliswirkung addiert, also diese verstärkt[1]); in den Anfangsstadien und bei schwächerer Wirkung tritt eine deutliche Verstärkung der Herzaktion — kräftigere Systole und bessere diastolische Füllung — ein,

---

1) Vgl. hierzu die Versuchsreihe Werschinins am isolierten Froschherzen (dieses Archiv 1909, Bd. 60, S. 328), in denen die gleichen Herzwirkungen erzielt wurden mit

Strophanthin Boehringer in Ringer	0,05 mg,	in Serum	0,025 mg
Strophanthin Thoms in Ringer . . .	0,5 »	» »	0,02 »
Digitoxin in Ringer	0,5 »	» »	0,06 »

3. am überlebenden Warmblüterdarm wirkte Blut nach längerem Stehen kaum mehr hemmend, sondern in einzelnen Fällen ganz rein erregend,

4. am Uterus war auch hier eine rein erregende Wirkung nachweisbar.

Daß die Gifte des defibrinierten Blutes neben diesen peripheren Angriffspunkten aber auch die nervösen Zentralorgane angreifen können, geht aus den Versuchen über das Fieber durch Bluttransfusion und Blutplättchenzerfall bei Kaninchen hervor; auch dabei hat es sich gezeigt, daß die unmittelbar nach der Gerinnung auftretenden, sehr heftig wirkenden Gifte, die am Wärmezentrum als schwerste Schädigung Kollapstemperatur hervorrufen, allmählich in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt werden, so daß sie in einer Zeitspanne von etwa 20 Stunden nach der Gerinnung nur mehr Fieber machen und nach dieser Zeit die Körpertemperatur ganz unbeeinflußt lassen.

Dazu kommt noch die in allen Fällen bei Kaninchen beobachtete unbedingt letale Wirkung, die durch die Reinjektion selbst körpereigenen Blutes in der ersten Viertelstunde nach der Gerinnung erzielt wird, nach einer halben Stunde aber nicht mehr. Eine Analyse dieses Wirkungsbildes fehlt bisher. Demgegenüber steht die völlige Ungiftigkeit frischen Zitratblutes.

Vom Zitratplasma läßt sich das nicht sagen, wie die Fieberversuche für die zentrale Wirkung und die neuen Versuche Trendelenburgs[1]) für die periphere vasokonstriktorische Wirkung lehren. Da das zur Plasmagewinnung notwendige Zentrifugieren schon ausreicht, um den Zerfall der Blutplättchen einzuleiten, und da die Giftbildung, wie ich zeigen konnte, neben anderen Entstehungsmöglichkeiten wohl in erster Linie durch den Blutplättchenzerfall bedingt ist, so wird das verständlich. Daß die Plättchen beim Zentrifugieren geschädigt werden, geht aus den Arbeiten von Warburg und Onaka[2]) hervor, die gezeigt haben, daß die Blutplättchenatmung dabei wesentlich abnimmt. Daß der einmal eingeleitete Zerfall der Plättchen dann weitergeht, beruht nach Deetjen[3]) auf dem Freiwerden eines gegen die Plättchen selbst wirkenden Fermentes. Die Zunahme der vasokonstriktorischen Wirkung im Plasma beim Stehen, wie sie Trendelenburg beschreibt, wird dadurch verständlich, daß es nur bei stundenlangem Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen — und auch dann nicht ganz sicher — gelingt völlig plättchenfreies Plasma zu gewinnen; Zerfallsprodukte der Plättchen (z. B. proteolytische Fermente) sind im Plasma als Folge des Zentrifugierens immer zu erwarten.

---

1) Dieses Archiv 1916, Bd. 79, S. 154.

2) Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 6. Zeitschr. f. phys. Chem. 1911, Bd. 71.

3) Zeitschr. f. phys. Chem. 1909, Bd. 63, S. 1.

Auf diesen Grundlagen soll im folgenden versucht werden die Wirkungen von Bluttransfusionen am Warmblüter pharmakologisch zu untersuchen, und zwar in erster Linie die Kreislaufswirkung. Es waren zentrale und periphere Angriffspunkte zu erwarten, und die Veränderlichkeit der Gifte je nach der Zeit seit der Blutgerinnung mußte die Bilder sehr mannigfaltig gestalten. Darüber hinaus bestätigte sich noch die Beobachtung, auf die in der früheren Mitteilung schon kurz hingewiesen wurde, daß im Blute verschiedener Tierarten auch qualitativ verschiedene Gifte bei der Gerinnung entstehen, und daß verschiedenes Blut ganz verschieden wirksam sein kann. Gegenüber dieser verschiedenen individuellen Giftigkeit des injizierten Blutes tritt offenbar die individuelle Reaktion des Blutempfängers — auch hinsichtlich der Art — zurück; solange die Bedingungen der Giftentstehung ganz ungeklärt sind, läßt sich darüber nicht mehr sagen.

Die Versuche wurden in der Hauptsache an Kaninchen und Katzen angestellt, und zwar mit arteignem oder körpereignem Blute, das immer intravenös injiziert wurde. Zur Ergänzung dienten drei Versuche an Hunden und zwei an Meerschweinchen. Im Anhang werden die Protokolle ausführlich wiedergegeben. Die Ergebnisse seien im folgenden zusammenhängend dargestellt.

I.

Es ist längst bekannt, daß frisch defibriniertes arteignes oder sogar körpereignes Blut ein Kaninchen in wenigen Minuten tötet. Diese shockartige Wirkung tritt so ausnahmslos ein, daß ich ein Überleben der Tiere auch nur um Stunden nie gesehen habe, wenn nicht besondere, unten zu besprechende Versuchsbedingungen gewählt wurden, durch welche ein sofortiger Tod verhindert werden kann. Außer den im Anhang dargestellten Versuchen mit Blutdruckmessung liegen zahlreiche alte Versuche vor, die dem Studium der Temperaturbeeinflussung durch Blut dienten (Freund a. a. O.). Diese akut tödliche Wirkung kommt aber nur in den ersten Minuten nach der Gerinnung zustande; schon nach etwa 15 Minuten überleben viele Tiere, nach einer halben Stunde fast alle.

Ähnlich scheinen sich Meerschweinchen zu verhalten; in zwei Versuchen (Versuch 20, I und II), in denen ich das gleiche frisch defibrinierte Blut intravenös einspritzte, starb das zuerst gespritzte Tier sofort, das zweite, bei dem aus technischen Gründen die Injektion etwa 10 Minuten später vorgenommen wurde, überlebte den Eingriff.

Bei Katzen ist die Wirkung wechselnd, einzelne Tiere starben sofort, andere zeigten zwar schwere Shockerscheinungen, blieben aber

am Leben (Versuch 1—5). Waren sie jedoch zum Zweck der Blutdruckmessung in Rückenlage aufgespannt, bei Kuraresierung und künstlicher Atmung, so trat auch bei ihnen fast stets im Verlauf einer halben bis ganzen Stunde der Tod ein.

Hunde scheinen die Reinjektion des frisch defibrinierten eigenen Blutes in der Regel ohne schwerere Erscheinungen zu vertragen[1]).

Die Todesursache liegt nicht etwa in vitalen Gerinnungsvorgängen. (Wohl gerinnt das Blut der Versuchstiere anscheinend leichter als in der Norm; wenigsten trat bei den Blutdruckversuchen oft störende Gerinnung in der Kanüle auf. Ich habe aber nur ein Tier [Versuch 37] durch Thrombenbildung verloren, bei dem sich die Gerinnsel von der Kanüle durch die Carotis bis zur Aorta verfolgen ließen.) Sie ist in den Giftwirkungen zu suchen, die im einzelnen besprochen werden sollen.

II.

Wenige Augenblicke nach der Injektion des frischen Blutes tritt ein schwerer Shock ein, in dem die Tiere — Katzen wie Kaninchen — auf der Seite liegen und auf Schmerzreize nicht reagieren, ein Bild, das auf eine schwere Schädigung des Zentralnervensystems hinweist. Die Beteiligung der einzelnen Zentren ist im Einzelfalle verschieden. Bei Katzen tritt sehr häufig Atemstillstand ein, der meist bei manueller künstlicher Atmung in wenigen Minuten überwunden werden kann; daneben sah ich einige Male eine enorme Beschleunigung der Respiration — über 200 in der Minute —, die nach dem Atemstillstand oder auch ohne diesen ganz plötzlich einsetzte und nach 5—10 Minuten wieder verging. Bei dem raschen Tod der Kaninchen wurde ein primärer Atemstillstand viel seltener gesehen.

Die Wirkung auf das Wärmeregulationszentrum wurde früher ausführlich geschildert[2]): In den ersten 20 Minuten nach der Gerinnung macht defibriniertes Blut bei Kaninchen Kollaps, später Fieber und läßt nach etwa 20 Stunden die Temperatur normal. Bei Meerschweinchen und Katzen wurde nur die Wirkung frisch defibrinierten Blutes auf die Temperatur untersucht. Die Protokolle 1—5 und 20 zeigen die tiefen Untertemperaturen der nicht aufgebundenen Tiere. Daß es sich dabei nicht um eine Folge einer etwa bestehenden Kreislaufstörung, sondern um eine primäre Wirkung auf die Wärmeregulation handelt, zeigt Versuch 3, in dem bei einer Temperatur von 32,8° der Blutdruck mit 162 mm Hg hochnormal war.

---

1) Vgl. z. B. Friedel Pick, Dieses Archiv 1899, Bd. 42, S. 403.

2) Freund, a. a. O.

Gelegentlich trat starker Speichelfluß (ohne Äthernarkose) und einmal auch eine maximale Miosis ein (am Froschauge ist defibriniertes Blut wirkungslos); auch der Puls war immer verlangsamt; wie sich aber bei der Untersuchung des Kreislaufs zeigte, sind hier Einwirkungen auf die peripheren Organe möglich. Das gleiche gilt für die bei den Katzen meist auftretenden Durchfälle, die in einzelnen Fällen blutig-schleimig waren. Der Verdacht, daß es sich um eine Wirkung nach Art der Kapillargifte handeln könnte, wurde durch den Obduktionsbefund nicht bestätigt. Einige Male trat bei Katzen auch Erbrechen auf.

Die zentralen Wirkungen kommen nur dem frischdefibrinierten Blute zu; sie werden also durch die Frühgifte ausgelöst. Schon nach etwa einer Viertelstunde werden sie unwirksam, nur die Beeinflussung der Wärmeregulation bleibt länger nachweisbar, wird aber rasch schwächer. An die Stelle der schweren Schädigung der Wärmeregulation, die zur Untertemperatur führt, tritt die pyretische Wirkung; aber auch diese verschwindet binnen etwa 24 Stunden. Blut, das nach der Gerinnung 24 Stunden gestanden hat, zeigt keine zentralen Wirkungen mehr.

III.

Nach den Ergebnissen der früheren Untersuchungen an Herz und Gefäßen des Frosches waren einander entgegengerichtete periphere Wirkungen von frischem und altem Blut am Kreislauf zu erwarten. Diese Erwartung hat sich im ganzen wohl bestätigt: der Blutdruck wird durch frisches Blut zum Sinken gebracht, auf älteres Blut steigt er an. Beim frischen Blute liegen aber beim Warmblüter die Verhältnisse wegen des Hineinspielens zentraler Wirkungsmöglichkeiten und von Herzwirkungen so verwickelt, daß man von einem einfachen Antagonismus, wie er am Frosch gezeigt werden konnte, hier nicht sprechen kann.

Die klarsten Ergebnisse hatten drei Blutdruckversuche an Hunden, die zur Ergänzung der übrigen etwa 40 an Katzen und Kaninchen durchgeführten Versuche dienen sollten. Bei Hunden setzte frischdefibriniertes eigenes Blut in 2 Versuchen (Versuch 44 und 45) den Druck von 118 bis 90 bzw. von 70 auf 40 mm Hg herab; nach einer Viertelstunde war der Anfangsdruck wieder erreicht. Dagegen verursachte altes Blut an einem Hunde mit durchschnittenem Halsmark (Versuch 46) einen kurzdauernden Druckanstieg von 66 auf 80 mm Hg. Eine Herzwirkung war nicht nachweisbar. Die Blutdrucksteigerung beruht also auf einer peripheren Gefäßverengerung durch die Spätgifte; beim Hunde ist wohl auch die Blutdrucksenkung nach der Form der Blutdruckkurve am wahrscheinlichsten auf eine

periphere Gefäßerweiterung — entsprechend der Frühgiftwirkung am Trendelenburgschen Präparat — zurückzuführen.

Anders bei Katzen und Kaninchen. Die Versuche mit altem Blute an Katzen gaben ein klares Resultat. Wenn die Injektion nicht unmittelbar nach der Gerinnung, sondern nach etwa einer Viertelstunde erfolgte, steigerte sie den Blutdruck. Im Versuch 13 machte Blut schon 10 Minuten nach der Defibrinierung eine ganz kurze Drucksteigerung; einen deutlichen Anstieg ergab Blut nach 20 Minuten im Versuch 10; die Steigerung war stark nach 1 Stunde (Versuch 11), $1^1/_4$ Stunden (Versuch 13), 16 Stunden (Versuch 14), 24 Stunden (Versuch 12 und 15), 48 Stunden (Versuch 10). Daß diese Blutdrucksteigerung auf einer peripheren Gefäßverengerung beruht, geht aus den Versuchen 10, 11 und 12 an Katzen mit durchschnittenem Halsmark hervor. Sie kommt sowohl bei normalem Anfangsdruck zustande, als auch besonders ausgesprochen bei herabgesetztem Druck durch Halsmarkdurchschneidung oder Blutentnahme (z. B. Versuch 13).

Der Druck stieg im Versuch 10 von 72 auf 168 mm Hg (etwa 125 %) und war noch nach $^3/_4$ Stunden über 100, im Versuch 11 von 60 auf 112 mm Hg (etwa 80 %), im Versuch 12 von 48 auf 140 (etwa 190 %; Dauer etwa $^3/_4$ Stunde), im Versuch 13 von 30 auf 98 (etwa 300 %), im Versuch 14 von 98 auf 176 (etwa 90 %), im Versuch 15 von 124 auf 192 (etwa 60 %; Dauer etwa $^1/_2$ Stunde).

Verglichen mit der Wirkung von 0,1—0,4 mg Suprarenin ist die Höhe der Drucksteigerung vielleicht etwas geringer, aber während hierbei die Kurve steil abfällt, so daß nach etwa 5 Minuten der Ausgangsdruck wieder erreicht wird, ist die Wirkung des alten Blutes viel nachhaltiger.

Ganz anders bei frischem Blut. In den ersten 10 Minuten nach der Defibrinierung trat eine blutdrucksteigernde Wirkung der Blutinjektion nie ein; die adrenalinähnliche Substanz im Serum gehört zur Reihe der Spätgifte. Die Frühgiftwirkung äußert sich am Blutdruck der Katze ganz anders und nicht einheitlich.

An nicht aufgebundenen, nicht kurarisierten Tieren habe ich nur in einem Falle den Blutdruck bestimmt (Versuch 3) und ihn 2 Stunden nach der Injektion mit 162 mm Hg wohl etwas erhöht gefunden; dabei betrug die Körpertemperatur 32,8°. Alle nicht aufgebundenen Tiere überlebten die Injektion, wenn sie nicht an Atemlähmung akut zugrunde gingen. Demgegenüber zeigten die zur dauernden Blutdruckschreibung aufgebundenen Tiere mit Kurare und künstlicher Atmung (Versuch 7, 8, 9 und 13) ein ganz anderes Verhalten: Etwa 10 Minuten nach der Injektion begann der Druck all-

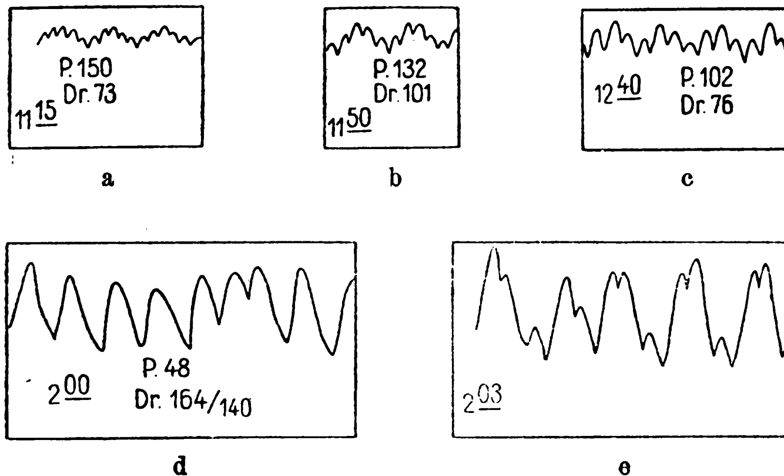
mählich zu sinken und erreichte in etwa $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden die Abszisse. Diese tödliche Drucksenkung als Folge des frischdefibrinierten, körpereigenen Blutes trat anscheinend nur bei Tieren auf, die infolge der vierfachen Schädigung durch Aufbinden, Kuraresierung, künstliche Atmung und Blutinfusion einer starken und irreparablen Unterkühlung ausgesetzt waren. Hier muß eine an sich vielleicht überwindbare vorübergehende Blutdrucksenkung, wie wir sie gelegentlich auch sahen, dadurch tödlich wirken, daß die tiefe Körpertemperatur die lebenswichtigen Zentren, besonders das Vasomotorenzentrum, funktionsunfähig macht und dadurch die Wiederherstellung verhindert.

Die Blutdrucksenkung ist, wie der Versuch 8 zeigt, im wesentlichen auf Gefäßerweiterung zu beziehen; denn die Kompression der Aorta ließ den schon auf 20 mm gesunkenen Druck wieder auf 138 in die Höhe gehen; die Herzleistung war also in diesem Falle noch ausreichend.

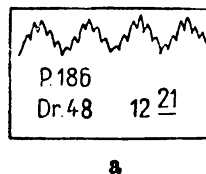
Ob diese Gefäßwirkung zentral oder peripher bedingt ist, ist nicht zu entscheiden. Die Wirkung des Frühgiftes am Nervensystem, die es zu den Kollapsgiften zählen läßt, macht eine Wirkung auf die Vasomotorenzentren wahrscheinlich; dafür spricht wohl auch das allmähliche Einsetzen der Wirkung.

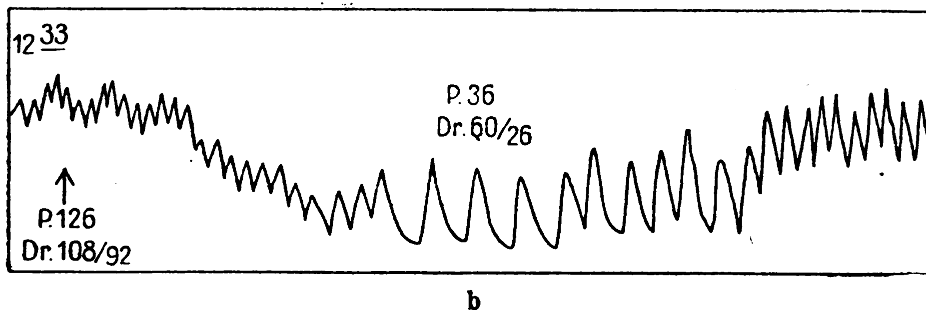
Eine Sonderstellung nehmen zwei Versuche (6 und 14) ein, in denen das frische Blut unter sofort einsetzendem und akut verlaufendem Blutdrucksturz ohne Atemlähmung zum Tode führte. In Analogie mit den später zu besprechenden Kaninchenversuchen dürfte es sich hier um eine akute Herzwirkung durch das Katzenblut handeln. Denn wenn auch sonst die Gefäßwirkungen in den Katzenversuchen das Bild beherrschen, so lassen sich doch in mehreren Fällen sowohl mit frischem als mit älterem Blute auch Herzschädigungen feststellen. Sie treten nicht immer ein; es ist vielleicht kein Zufall, daß immer, wenn in meinen Katzenversuchen Herzwirkungen eintraten, vorher Suprarenin gegeben war. Wir wissen aus den Froschversuchen, daß die Gifte des Blutes und Digitaliskörper sich gegenseitig verstärken (oder auch hemmen) können. Möglicherweise liegt es bei Suprarenin ähnlich; denn im Versuche 10 tritt die Herzschädigung erst auf eine Suprarenineinspritzung auf, die nach der Blutinfusion gegeben wurde. Sie stellt sich genau so dar, wie in den Versuchen 11 und 13, in denen sie durch die Blutinfusion ausgelöst wurde, wenn vorher Suprarenin gegeben worden war. In einzelnen Versuchen blieb sie aber trotz vorausgegebenem Suprarenin aus. Die Veränderung der Reaktion auf pharmakologische Mittel als Folgen der Blutinjektion bedarf noch weiterer Klärung. Die Kurven zu Versuch 10 und 11

zeigen die Bilder. Auch in den Fällen, wo eine schwere Veränderung der Pulsform fehlte, trat fast regelmäßig eine mehr oder weniger starke Verlangsamung der Herzaktion bei sonst normalem Pulse ein (Kurve 1 und 2).



Kurve 1. Versuch Katze Nr. 10.





Kurve 2. Versuch Katze Nr. 11.

Wenn in den Katzenversuchen die Herzwirkung selten war und meist nur durch die Kombination mit Suprarenin nachweisbar wurde, ist sie bei den Kaninchenversuchen die Regel. In den Versuchen 22 bis 25, in denen die Injektion frisch defibrinierten Blutes, wie oben ausgeführt, in wenigen Minuten tödlich wirkte, zeigte sich als

typische Wirkung der Frühgifte am Kaninchen das gleiche Bild, das wir bei den Katzenversuchen 6 und 14 als Ausnahme kennen gelernt haben: Während oder sofort nach der Infusion trat ein Blutdrucksturz ein, der nach der Pulskurve in erster Reihe Folge einer schweren Herzschädigung ist; ob die Gefäßwirkung der Frühgifte, die wir in den Katzenversuchen kennen gelernt haben, dabei mitbeteiligt ist, konnte zunächst nicht entschieden werden, weil die Beobachtungszeit bis zum Tode nur etwa 1—2 Minuten dauerte. Die beigegebenen Kurven von den Kaninchen 23, 25 und 28 und von den Katzen 10 und 11 zeigen einige Formen der Pulsveränderung (Kurven 3, 4 und 5). Regelmäßig war der Puls enorm verlangsamt, in einzelnen Fällen sieht man lange Herzstillstände, die von Einzelschlägen oder Gruppen von Schlägen unterbrochen waren, meist eine hochgradige Irregularität und Inäqualität. Das Bild der Kurven entspricht zum Teil ganz dem der Aktionspulse, wie sie Cyon[1]) nach Hypophysenextrakten beschrieben hat.

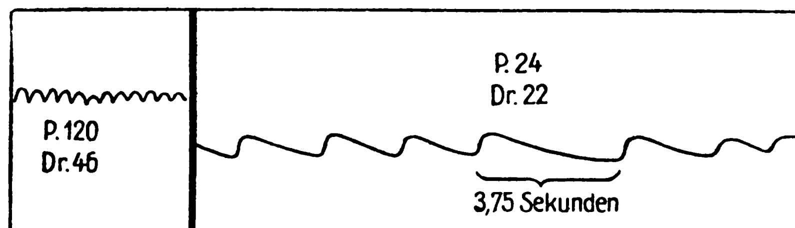
Mit Aktionspulsen kann man nur die Fälle vergleichen, in denen die langsamen großen Pulse bei hohem Druck auftraten; war der Druck durch Gefäßerweiterung tief, so liegt zum mindesten die Möglichkeit vor, daß diese Pulsform nicht vom Herzen ausgeht, sondern sekundär durch die Schlaffheit der Gefäße bedingt ist.

Es fragte sich nun, ob die Doppelwirkung von Herzlähmung mit Blutdrucksturz nur den Frühgiften zukommt, und wie älteres Kaninchenblut auf den Kreislauf wirkt. Bei Katzen hatten sich ja schwere Herzwirkungen, die aber die Blutdrucksteigerung durch die periphere Gefäßverengerung kaum gehemmt hatten, gerade auch bei altem Blute zeigen lassen. Bei Kaninchen war das gleiche der Fall; doch nimmt die Herzgiftigkeit ab, je längere Zeit zwischen Defibrinierung und Injektion verstrichen ist. Sie ist nach 16 Stunden noch stark (Versuch 25), nach 24 und 30 Stunden wurde eine starke, aber ganz kurze Wirkung beobachtet (Versuch 26 und 27), nach 40 Stunden war sie kaum mehr angedeutet (Versuch 28). Das Herzgift ist also ein Frühgift, dessen Wirkung etwas länger nachweisbar ist wie die Wirkung am Wärmezentrum.

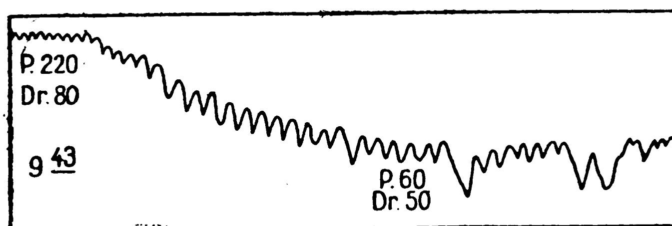
Trotz der Herzschädigung fehlte aber bei älterem Blute der tödliche Blutdrucksturz, der bei ganz frisch injiziertem Blute die Herzwirkung begleitet. Zwar war bei Kaninchen, zumal wenn die Pulskurve stark verändert war, der Blutdruck zunächst herabgesetzt, doch zeigte sich auch bei ihnen, wenn auch nicht so ausgesprochen wie

1) Pflügers Archiv 1898, Bd. 73, S. 339.

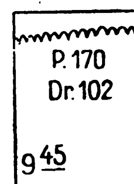
bei der Katze, die blutdrucksteigernde Spätgiftwirkung meist deutlich. So stieg im Versuch 24 der Druck von 80 auf 106 mm (um 26 %),



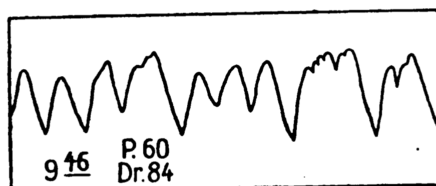
Kurve 3. Versuch Kaninchen Nr. 23.



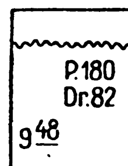
a



b

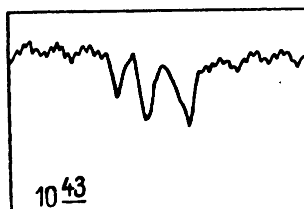


c

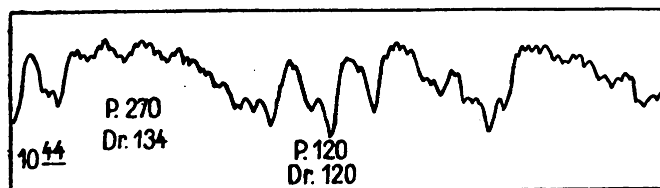


d

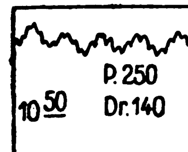
Kurve 4. Versuch Kaninchen Nr. 25.



a



b



c

Kurve 5. Versuch Kaninchen Nr. 28.

im Versuch 25 von 80 auf 112 mm (40 %) (obwohl dazwischen periodenweise schwerste Herzstörungen mit Irregularität und einer Pulsverlangsamung von 210 auf 60 Pulse auftraten, bei denen der Blutdruck bis zu 40 mm absank); im Versuch 26 von 78 auf 98 mm (etwa 15 %), im Versuch 28 von 120 auf 140 mm (17 %).

Der Blutdruck blieb also trotz der Herzvergiftung durch das Frühgift hoch infolge der vasokonstriktorischen Spätgiftwirkung. Dadurch wurde der akute Kreislauftod verhütet und dem Herzen Zeit gegeben, die shockartige Giftwirkung zu überwinden. Der bei den früher veröffentlichten Versuchen gefundene Antagonismus zwischen Spät- und Frühgiften kommt also auch hier in gewissem Sinne zum Ausdruck. Noch deutlicher wurde die vor dem akuten Tod schützende Blutdrucksteigerung durch das vasokonstriktorische Spätgift in den Versuchen 26, 27 und 28. Hier gelang es, durch eine vorausgeschickte Injektion von älterem Blute (24, 30 und 40 Stunden nach der Defibrinierung) den tödlichen Blutdrucksturz, der sonst stets auf frisches Blut eintrat, zu verhüten. Das frische Blut macht auch hier schwerste Pulsveränderung, aber der Blutdruck stürzte nicht zur Abszisse ab, sondern erholte sich wieder. Gerettet waren damit die Tiere nicht, sondern auch sie starben, aber erst nach mehreren Stunden, bei tiefen Untertemperaturen. Altes Blut übte aber diese Schutzwirkung vor dem sofortigem Tode nur dann aus, wenn es über 20 Stunden gestanden hatte; im Versuch 22 und 23 schützte die vorausgeschickte Injektion von Blut, das nur 16 und 18 Stunden vorher defibriniert war, nicht vor dem typischen, akuten Herztode mit Blutdrucksturz durch frisch defibriniertes Blut. Das ist verständlich, weil in dieser Zeitspanne zwar schon die Gefäßwirkung der Spätgifte vorhanden, aber auch die Herzwirkung der Frühgifte noch stark ist, so daß es hier eher zu einer verstärkten Herzvergiftung kommen mag. Ebenso wie beim Kaninchen gelang es bei einer Katze (Versuch 15), durch vorhergehende Injektion von altem Blute die Blutdrucksenkung durch frisches Blut zu verhindern. Ist die Blutdrucksenkung einmal da, so war nachher eingespritztes altes Blut fast unwirksam im Gegensatz zu Adrenalin, das auch dann noch einen wenn auch vorübergehenden hohen Blutdruckanstieg unter gleichzeitiger vorübergehender Besserung des Herzens bewirkte (Versuch 7).

Aus all dem folgt, daß der akute Kreislauftod der Kaninchen durch frisches Blut in erster Linie eine Herzvergiftung ist. Sie ist schwer genug, um den Blutdrucksturz zu erklären, aber die Gefäße sind sicher nicht unbeteiligt daran, zwar sind sie noch während des

Blutdrucksturzes einer Vasokonstriktion auf CO_2 fähig: im Versuch 21 sistierte die Atmung, als die Kreislaufstörung schon im Gange war, und dabei hob sich der Druck wieder auf 128 mm. Die folgenden Versuche lehren aber, daß die Frühgifte auch am Kaninchen neben der Herzwirkung eine dilatierende Wirkung auf die Gefäße haben, daß also der Blutdrucksturz neben dem Versagen des Herzens durch eine Gefäßerweiterung zustande kommt. Die eigentliche Aufgabe dieser Versuche war, zu prüfen, ob es sich bei den Veränderungen der Pulskurve in unserem Falle um das gleiche Wirkungsbild handelt, wie bei den Aktionspulsen v. Cyons. Ihr Kennzeichen ist bekanntlich, daß sie zwar zunächst aussehen wie Vaguspulse, daß sie aber auch nach Vagusdurchschneidung zustande kommen, also nicht zentral bedingt sind.

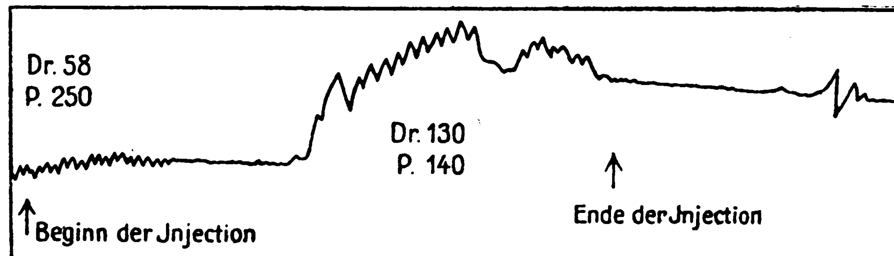
In acht Versuchen wurden deshalb die Vagi (und die Depessores) am Halse präpariert und entweder vor oder nach der Injektion durchschnitten. (Da diese Versuche teilweise zu anderen Zwecken angestellt wurden, werden die Protokolle nur zum Teil gegeben.) Es zeigte sich in der Tat, daß es sich um Aktionspulse im Sinne v. Cyons handelt: Die Pulsveränderungen traten ebenso stark auf, wie bei erhaltenen Vagi (Versuche 32, 33, 36, 37, 38 und 39).

Die Gifte des defibrinierten Blutes sind also peripher angreifende Herzgifte. Sie sind den Frühgiften zuzurechnen, da sie nach etwa 30 Stunden so gut wie unwirksam wurden. Die Unterschiede in der Wirkung frischen und älteren Blutes am Warmblüterherzen sind anscheinend nur quantitative wie bei der Wirkung auf das Wärmezentrum.

Die Versuche an Kaninchen nach Vagusdurchschneidung gaben aber Gelegenheit zu einer anderen schwer deutbaren Beobachtung: Im Gegensatz zu der oben geschilderten, akut tödlichen Wirkung des frischen Blutes war nach Vagusdurchschneidung die Infusion nicht momentan tödlich, weil der Blutdrucksturz nicht eintrat. Trat, wie in Versuch 33 und 39, Herzstillstand ein, so stürzte der Druck erst unmittelbar vor dem Tode steil ab. (Außerdem starben Tier 37 infolge Gerinnung in der Aorta — der einzige Tod an Thrombose — und Tier 38 an Atemlähmung.) Statt des typischen Bildes der Herzvergiftung mit Blutdrucksenkung trat im Gegenteil ein mehr oder weniger hoher Blutdruckanstieg auch nach frischem Blut auf, den wir sonst nur nach älterem Blut gesehen haben. Beispiele dafür sind Versuch 32 (Druckanstieg von 90 auf 130 mm), Versuch 33 (von 86 auf 116 mm trotz einer ausgeprägten Herzlähmung), Versuch 37 (von 58 auf 130 mm, vgl. Kurve), Versuch 38 (von 40 auf 82 mm), Versuch 39

(von 40 auf 80 mm). Die Kurven zeigen das Bild einer Herzlähmung mit Gefäßkrampf. (Kurve 6.)

Das eigenartige Verhalten, daß das gleiche Gift am normalen Tier den Blutdruck sinken macht und nach Durchschneiden der Vagi oder nach Atropinisierung umgekehrt ihn zum Steigen bringt, ist von Halliburton[1]) und von Vincent und Sheen[2]) beim Cholin beschrieben worden. (Es ist für unsere Frage bedeutungslos, ob die englischen Autoren ein reines oder zersetztes Cholin benutzt haben.) Wie diese Erscheinung zu deuten ist, ist recht schwierig. Eine Möglichkeit schien in unserem Falle darin zu suchen, daß die Giftwirkung am Herzen einen Reflexvorgang auslöst, der auf dem Wege der zentripetalen Nervi depressores verläuft und reflektorisch eine zentrale Blutdrucksenkung macht. Diese Möglichkeit konnte ausgeschlossen werden, wenn die Vagi nicht am Halse durchschnitten wurden, sondern



Kurve 6. Versuch Kaninchen Nr. 37.

bei dem Durchtritt durch das Zwerchfell am Ösophagus. Das ist beim Kaninchen ein einfacher Eingriff, nur machte die bei der Laparotomie schwer vermeidbare Abkühlung der Därme einen Blutdruckabfall, der die Versuchsanordnung stören konnte. Trotz des niedrigen Blutdrucks machte aber auch hier das frische Blut einen Druckanstieg (in Versuch 41 von 14 auf 42 mm). In Versuch 43 wurden die Vagi zunächst angeschlungen, dann erfolgte die Injektion des frischen Blutes, als darauf der Blutdruck schnell von 104 auf 80 mm herunterging, wurden beide Vagi durchschnitten mit dem Erfolg, daß der Druck wieder auf 100 anstieg und nach einer Viertelstunde noch 96 betrug.

Damit ist der Beweis erbracht, daß für das Zustandekommen des Blutdruckabfalles — natürlich soweit er nicht durch einen Herzstillstand bedingt ist — die Leitungsbahnen des Vagus nach den Ab-

1) Journ. of Phys. 1901, Bd. 26, S. 229.
2) Ebenda 1903, Bd. 29, S. 242.

dominalorganen erhalten sein muß. Bisher weiß man nach Bayliss[1]) nicht, wo die Dilatatoren für die Gefäße des Splanchnikusgebietes verlaufen. Bei seinen elektrischen Reizungen der hinteren Wurzel hat er an den Splanchanikusgefäßen nie Erweiterung gesehen. Die Erfahrung mit Cholin und mit den Giften des frisch defibrinierten Blutes können kaum anders gedeutet werden, als daß hier eine zentrale Vasodilatatorenreizung auf der Bahn des Vagus zu den Gefäßen der Bauchorgane geleitet wird und dadurch den Blutdruck zum Sinken bringt, obwohl beide Gifte peripher gefäßverengernd wirken können. Ist der Weg vom Zentrum durch die Vagusdurchschneidung gesperrt, so kommt es nicht zu der zentralen Gefäßerweiterung, sondern die periphere Wirkung verengert die Gefäße und bringt damit den Blutdruck zum Steigen. Die blutdrucksenkende Wirkung der Frühgifte beruht also wahrscheinlich auf einer zentralen Reizung der Dilatatorenzentren; mit der Annahme einer Lähmung der Vasokonstriktoren sind unsere Befunde jedenfalls nicht erklärbar. Mit der Möglichkeit, daß im Vagus die gefäßerweiternden Nerven für die Bauchgefäße verlaufen, muß demnach gerechnet werden. Bewiesen wäre das nur, wenn eine elektrische Reizung des Bauchvagus zur Gefäßerweitung und Blutdrucksenkung führen würde; in meinen bisherigen Versuchen habe ich dabei an der Blutdruckkurve keinen Ausschlag gesehen. Nach Lohmann[2]), der durch ein Bauchfenster die Gefäßweite an Magen und Darm beobachtete, wirkt die elektrische Reizung des Vagus im Gegenteil vasokonstriktorisch.

Es muß noch hinzugefügt werden, daß außer in den oben genannten Fällen, die durch Herzstillstand, Atemlähmung und Gerinnung zum Tode kamen, die Vagusdurchschneidung ebenso, wie wir es oben von der vorausgeschickten Injektion alten Blutes sahen, auf Stunden hinaus die Tiere vor dem Tode durch frisches Blut schützten. Die Herzwirkung des frischen Blutes ist eben ein Shock, der meist überwunden werden kann, wenn es gelingt, den Blutdruck ausreichend hoch zu halten. —

Die Blutdruckversuche an Hunden, Katzen und Kaninchen lassen also einen deutlichen Gegensatz zwischen Früh- und Spätgiften erkennen: die Frühgifte wirken drucksenkend, die Spätgifte drucksteigernd. Das Spätgift greift peripher an den Gefäßen an und ist dem Adrenalin ähnlich, macht aber einen länger

---

1) Ergebn. d. Phys. 1906, Bd. 5.
2) Zeitschr. f. Biologie 1912, Bd. 59, S. 317.

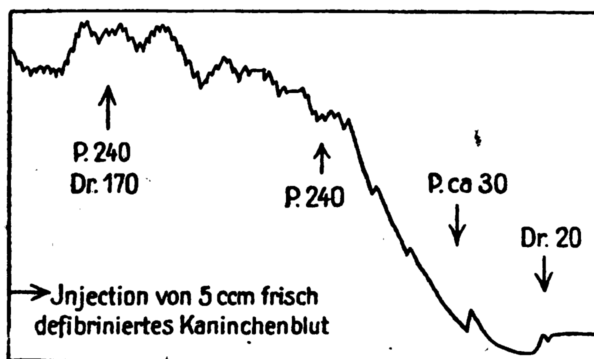
dauernden Druckanstieg. Der Angriffspunkt der sehr schnell vergänglichen gefäßerweiternden Frühgifte ist nicht mit Sicherheit einheitlich zu bestimmen. Nach den Versuchen an Hunden ist entsprechend der Wirkung am Trendelenburgschen Froschpräparat der Angriffspunkt wahrscheinlich peripher; am Kaninchen muß nach den Ergebnissen der Vagusdurchschneidung an einen zentralen Angriffspunkt gedacht werden.

Die Herzgifte sind Frühgifte, die ebenso wie die am Wärmezentrum angreifenden Gifte sofort nach der Gerinnung am stärksten sind und allmählich an Wirksamkeit verlieren. Ob es eine den Spätgiften zukommende andersartige Herzwirkung gibt, die sich — etwa wie am Froschherzen — erst in der Änderung der Reaktion auf Herzmittel (Digitalis, Adrenalin) äußert, muß noch geprüft werden.

IV.

Es bedarf noch der Aufklärung, warum das arteigne frische Blut bei der Katze eine verhältnismäßig geringe und nur ausnahmsweise tödliche Herzwirkung hat, während es beim Kaninchen das Herz so schwer schädigt. Das kann an der verschiedenen Resistenz der Tierarten oder an der verschieden starken Herzgiftigkeit des Blutes liegen. Die Frage ließ sich entscheiden durch die Untersuchung der Reaktion der Kaninchen auf frisches Katzenblut und umgekehrt.

Die beiden darauf gerichteten Versuche zeigten, daß Katze 19 (1500 g schwer) auf nur 5 ccm frischdefibriniertes Kaninchenblut an dem charakteristischen Herzstillstand mit Blutdrucksturz in $1^1/_2$ Minuten starb (Kurve 7). Dagegen blieb das Kaninchen 34 (1000 g) auf 10 ccm



Kurve 7. Versuch Katze Nr. 19.

ganz frisches Katzenblut am Leben, es zeigte außer einer ganz geringen vorübergehenden Frequenzabnahme des Pulses von 250 auf

225 und einem Druckabfall von 100 auf 76 mit nachfolgendem Wiederanstieg auf 250 Puls und 86 mm Blutdruck nur den Temperaturabfall, der nach 7 Stunden bis auf 31° Körpertemperatur gekommen war. Es starb erst nach etwa 10 Stunden. Das Resultat ist um so überraschender, weil nach den Feststellungen Gürbers[1]) Kaninchenserum für Katzen — wenigstens hinsichtlich der hämolytischen Wirkung — ungiftig genannt werden kann, während das Katzenserum für Kaninchen schon durch den starken Hämolysingehalt hochgradig toxisch ist.

Durch diese Versuche ist bewiesen, daß die Giftentstehung bei beiden Tierarten eine verschiedene ist. Das hatte sich schon in den Froschversuchen beim Vergleich von Pferde- und Katzenblutplättchen gezeigt; die letzteren waren wesentlich wirksamer. Es ist wohl auch anzunehmen, daß die wechselnde Reaktion auf Bluttranfusionen in der Klinik wie im Tierversuch mindestens ebensosehr von den Eigenschaften des eingespritzten Blutes als von der individuellen Disposition des Blutempfängers abhängt.

So waren z. B. unter den Assistenten der Heidelberger Medizinischen Klinik einige dafür bekannt, daß ihr Blut fast reaktionslos vertragen wurde, während das Blut zweier anderen schwerste »Transfusionserscheinungen« hervorrief.

Irgendwelche Hinweise dafür, worauf die verschiedene Giftigkeit beruht, werden sich wohl erst erbringen lassen, wenn es gelingt, die Gifte chemisch zu bestimmen.

V.

Es mußte noch der Beweis geführt werden, daß die Gifte bei der Gerinnung entstehen, und daß sie auch ohne sie durch die Plättchenzerstörung gebildet werden können.

Die Katzenversuche 16 und 17 und der Kaninchenversuch 21 zeigen zunächst, wie schon aus der gänzlichen Unwirksamkeit am Wärmezentrum bekannt war, daß frisches Zitratblut auch am Blutdruck und an der Pulskurve ohne jede Wirkung bleibt. Das Zitratblut wurde aber giftig, wenn es mit Glasperlen geschüttelt oder mit einem Holzstab geschlagen wurde. Eine Gerinnung trat dabei nicht ein. Die Giftigkeit war wohl etwas geringer, als wenn die gleiche Blutmenge defibriniert worden wäre.

In Kaninchenversuch 23 trat auf 6 ccm geschütteltes Zitratblut eine schwere Herzwirkung mit Blutdrucksturz ein, der Tod erfolgte

1) Festschr. f. Fick 1899.

etwa 16 Minuten nach der Injektion, während er bei frischdefibriniertem Blute meist nach etwa 2 Minuten eintrat. Bei den Katzenversuchen waren die sonst wirksamen Blutmengen (etwa 20—25 ccm) viel weniger giftig als in defibriniertem Zustande. Im Katzenversuch 16 sank der Druck von 138 auf 118 mm (doch ist das sicher nicht der tiefste Stand; der Versuch wurde durch Gerinnselbildung in der Kanüle etwa 10 Minuten unterbrochen) und war nach einer halben Stunde wieder auf 130 mm gestiegen. In Versuch 17 sank der Druck von 134 auf 72 und stieg dann wieder auf 102 mm. In beiden Versuchen fehlte also die sonst beobachtete Blutdrucksenkung bis zur Abszisse; möglicherweise liegt das daran, daß hier kein Kurare, sondern Äthernarkose verwandt wurde (vgl. die Resultate am unaufgebundenem Tiere). In Versuch 18, der am kurarisierten Tiere mit geschlagenem Plättchenplasma ausgeführt wurde, sank der Druck nach starker Pulsverlangsamung von 76 auf 50 mm und fiel erst auf eine weitere Injektion von Pferdeblutplättchen weiter ab, die zu Herzstillstand führte.

Damit ist jedenfalls der Beweis erbracht, daß die Gerinnung keine notwendige Vorbedingung für die Giftentstehung ist, daß das Zitratblut vielmehr auch ohne sie durch die mechanische Zerstörung der Blutplättchen die gleiche pharmakologische Wirksamkeit erlangt, wie defibriniertes Blut.

Heidelberg, Mai 1920.

Protokolle.

Versuch 1.

8. I. 1920. Katze, 1820 g Gewicht.

Zeit		Temperatur in °
11^h 20′—11^h 25′	Aufgebunden; Vene präpariert	—
11^h 30′	—	37,7
11^h 36′—11^h 40′	Blutentnahme (bei anderer Katze), Defibrinierung und Kolierung	—
11^h 40′—11^h 42′	(4 Minuten nach Beginn der Blutentnahme) Injektion von 50 ccm Blut. Sofort Atemstillstand, trotz künstlicher Atmung ✠. Außer stark diastolischem Herz kein besonderer Obduktionsbefund	—

Versuch 2.

19. XII. 1919. Katze, 1200 g Gewicht.

Zeit		Temperatur in °
$11^h 01'$	—	38,3
	Aufgebunden; Jugularvenen präpariert	
$11^h 30'$	—	38,0
$11^h 35'$	20 ccm Katzenblut, aus der Arteria femoralis entnommen, geschlagen und nach etwa 12 Minuten intravenös injiziert	—
$11^h 36'$	Abgebunden; in Seitenlage; Durchfall; sehr frequente (nicht zählbare) Atmung	—
$11^h 40'$	—	37,0
$11^h 50'$	—	36,3
	Keine Lähmung, keine Anästhesie, Corneal- und Pupillarreflexe +	
$12^h 00'$	—	34,5
	Tier etwas munterer, bewegt den Kopf; Atmung wieder normal	
$12^h 05'$	—	35,1
	Steht auf, blutiger Durchfall mit Tenesmus; sitzt normal da	
$12^h 12'$	Blutiger Durchfall	—
$12^h 15'$	Schnurrt beim Streicheln	36,1
$12^h 20'$	Fortwährend Tenesmen und schleimig-blutige Durchfälle	—
$12^h 25'$	Zischt einen Hund an	36,2
$12^h 40'$	—	36,1
$12^h 50'$	Wieder etwas matter, dauernde Durchfälle	35,9
$1^h 00'$	—	35,1
$1^h 15'$		34,9
$1^h 45'$		34,7
$2^h 15'$	Dauernd Durchfälle mit Schleim, zum Teil in Membranen	36,6
$2^h 45'$		37,2
$3^h 15'$	Urin: frei von Blut, kein Zucker; Eiweiß: Spur von Trübung	37,8
$3^h 45'$		38,7
$4^h 15'$		39,5
$5^h 00'$		39,2
	Erholt sich wieder ganz, bleibt am Leben	

Versuch 3.

7. I. 1920. Katze vom Versuch vom 19. XII. 1919. 1100 g Gewicht.

Zeit		Temperatur in °
—	Normal	38,0
$10^h 45'$	Blutentnahme	—
$10^h 48'$	Geronnen und koliert	—

Zeit		Temperatur in °
$10^{h}49'$—$10^{h}50'$	Injektion von 25 ccm Blut (1—2 Minuten)	—
$10^{h}50'$	Urinabgang; Atemstillstand	—
$10^{h}55'$	Nach künstlicher Atmung wieder Einsetzen der Respiration; Seitenlage	35,0
$10^{h}59'$	Respiration 120	—
$11^{h}00'$	Wässeriger Durchfall	33,9
$11^{h}02'$	Bewegt sich etwas; Durchfall; ganz enge Pupillen (Reaktion +)	—
$11^{h}06'$	Respiration 72, etwas schnarchend	34,4
$11^{h}12'$	Respiration 64	33,7
	Pupillen etwas weiter	
$11^{h}20'$	Setzt sich und entleert etwas blutig-schleimigen Stuhl; Respiration 64	32,9
$11^{h}30'$	Sitzt normal	32,7
$11^{h}35'$	Steht zur Stuhlentleerung auf; blutig-schleimiger Stuhl; Tenesmen; starker Speichelfluß	—
$11^{h}40'$	—	32,0
$11^{h}45'$	Blutig-schleimiger Stuhl; Tenesmen	—
$11^{h}50'$	—	31,2
$11^{h}55'$	Blutiger Schleim; sitzt da und leckt sich	31,6
12^{h}—$12^{h}20'$	Aufgebunden; zur Blutdruckmessung vorbereitet	—
$12^{h}20'$	—	32,8
	Blutdruck: 162 mm Hg	
	Puls: 170	
—	Wird getötet.	—
	Blut normal gerinnend; Darm maximal kontrahiert; im Dickdarm, etwa 10 cm oberhalb des Sphinkter, ist die Schleimhaut auf etwa 10 cm Länge blutrot und geschwollen, sonst sind die Splanchnikusorgane blaß und blutleer. Lunge und Herz: ohne Besonderheiten	

Versuch 4.

6. I. 1920. Katze, 1500 g Gewicht.

Zeit		Temperatur in °
$10^{h}30'$	Normal	38,0
	Aufgebunden, Präparation der Vene	
$10^{h}40'$	—	37,2
$10^{h}40'$	Blutentnahme bei einer anderen Katze	—
$10^{h}45'$	Geronnen und koliert	—
$10^{h}45'$—$10^{h}50'$	Injektion von 40 ccm Blut	—

Zeit		Temperatur in °
	Sofort genäht und abgebunden. Sitzt, sofort Stuhlentleerung	
11^h 00′	—	35,5
11^h 05′	Respiration 39	35,3
11^h 08′	Gesträubtes Fell; Zittern; Pupillen weit	—
11^h 15′	—	35,7
	Springt vom Tisch herunter	
11^h 30′	—	35,2
11^h 38′	Geformter Stuhl mit blutigem Schleim	—
11^h 45′	Erbrechen (ohne Blut)	37,0
12^h 00′	—	37,8
12^h 15′	—	38,2
12^h 30′	—	38,1
1^h 00′	—	38,6
2^h 00′	—	38,5
3^h 00′	—	37,8
4^h 00′	—	37,6
5^h 00′	—	37,9
9^h 00′	—	38,1
	Am nächsten Tage ganz munter	

Versuch 5.

Katze (vergleiche Versuch 4 vom 6. I. 1920).

Datum	Zeit		Gewicht in g	Temperatur in °
7. I. 1920	4^h 40′	Wird aufgebunden, Präparation der Femoralisvene, Venenkanüle	1500	38,4
	4^h 45′	Blutentnahme bei einer anderen Katze, sofortige Defibrinierung	—	—
	4^h 50′—4^h 52′	Intravenöse Injektion von etwa 44 ccm Blut	—	—
		Während der Injektion vorübergehender Atemstillstand (künstliche Atmung)		
	4^h 58′	Nach Naht abgebunden; ganz munter	—	37,8
	5^h 05′	Zittert, fällt zurück in Seitenlage	—	—
	5^h 09′	Pupillen ganz weit; Zittern; gesträubtes Fell; leckt sich	—	36,7
	5^h 15′	Zittert weiter	—	36,4
	5^h 40′	—	—	37,9
	6^h 15′	—	—	39,3
	6^h 45′	—	—	39,7
	8^h 00′	—	—	38,9
	9^h 00′	—	—	38,2
8. I. 1920	—	Munter	—	38,6—38,1
9. I. 1920	—	—	1540	39,1—38,5
10. I. 1920	—	—	—	39,0
11. I. 1920	—	—	—	39,1
12. I. 1920	—	—	1560	39,3
13. I. 1920	—	—	—	38,6

Versuch 6.

12. X. 1919. Katze, 1500 g Gewicht. Kurare, künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
12^h 10′	Normal	165	146
12^h 10′—12^h 15′	Etwa 20 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
12^h 20′	—	158	140
12^h 21′—12^h 23′	10 ccm eigenes, frisch defibriniertes Blut intravenös	—	—
12^h 22′	(Während der Injektion)	135	114
12^h 23′	Ende der Injektion	150	150
12^h 23′ 05″	Plötzlicher akuter Blutdrucksturz, Herzstillstand, Tod. (Gerinnung in der Kanüle; Beginn der Drucksenkung bei ganz regelmäßigem Puls.)	—	—

Versuch 7.

22. X. 1919. Katze. Kurare, künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
11^h 00′	Normal	210	116
11^h 00′—11^h 03′	Etwa 30 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
11^h 13′	—	180	86
11^h 14′—11^h 17′	15 ccm eigenes, frisch defibriniertes Blut (etwa 10 Minuten nach Gerinnung) intravenös	—	—
11^h 18′	—	180	92
11^h 20′	—	180	87
11^h 22′	—	180	80
11^h 24′	—	170	72
11^h 26′	—	156	62
11^h 30′	—	160	56
11^h 40′	—	154	46
11^h 50′	—	150	40
12^h 00′	Puls stark irregulär	—	28
12^h 01′	—	90	24
12^h 01′	20 ccm Blut etwa 24 Stunden nach der Defibrinierung intravenös	—	—
12^h 03′	—	90	34
12^h 04′	Pulse nicht mehr deutlich	—	20
12^h 05′	—	—	14
12^h 08′	0,25 mg Suprarenin in 1 ccm NaCl Herzmassage	—	—
12^h 15′	Plötzlicher Blutdruckanstieg	120	152
12^h 18′	—	120	110
12^h 20′	—	120	96
12^h 25′	—	—	20
	✠		

Versuch 8.

30. X. 1919. Katze. Kurare, künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
$10^h 30'$	Normal	240	152
$10^h 31'$—$10^h 32'$	Etwa 30 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
$10^h 39'$	—	240	158
$10^h 40'$—$10^h 43'$	20 ccm eigenes Blut, frisch defibriniert, intravenös	—	—
$10^h 43'$	—	210	198
$10^h 45'$	—	180	179
$10^h 50'$	—	180	174
$10^h 55'$	—	175	146
$11^h 00'$	—	180	136
$11^h 05'$	—	180	92
$11^h 10'$	—	160	80
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
$11^h 20'$	—	135	52
$11^h 22'$	—	60	20
$11^h 22'$—$11^h 26'$	Kompression der Bauchaorta durch die Bauchdecken	—	—
$11^h 26'$	—	160	88
$11^h 30'$	—	105	50
$11^h 33'$—$11^h 34'$	Kompression der Bauchaorta (freigelegt)	—	—
$11^h 34'$	—	135	138
$11^h 35'$	Ohne Kompression	—	68
$11^h 37'$	Abbindung der Bauchaorta oberhalb des Tripus Halleri	—	124
	Versuch abgebrochen		

Versuch 9.

25. X. 1919. Katze. Kurare, künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
$10^h 50'$	Normal	180	156
$10^h 51'$—$10^h 53'$	Etwa 40 ccm Blut entnommen	—	—
$10^h 55'$	—	—	122
$10^h 58'$	—	180	136
$10^h 58'$—$10^h 59'$	10 ccm eigenes, frisch defibriniertes Blut intravenös	—	—
$10^h 59'$	—	180	140
$11^h 01'$	—	180	142
$11^h 02'$—$11^h 03'$	10 ccm eigenes, frisch defibriniertes Blut	—	—
$11^h 03'$	—	165	150

Zeit		Puls	Blutdruck
11^h 08′	—	165	148
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
11^h 22′	—	150	102
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
11^h 32′	—	150	68
	Vereinzelte Irregularitäten des Pulses		
11^h 36′	—	138	62
11^h 37′	—	120	52
	Versuch abgebrochen		

Versuch 10.

12. XI. 1919. Katze, 2500 g Gewicht. Äthernarkose, Freilegung des obersten Brustmarks.

Zeit		Puls	Blutdruck
10^h 56′	Normal	192	106 (D 103)
10^h 58′	Brustmark bei D.I. durchschnitten		
	Nach vorübergehender Drucksteigerung:		
11^h 08′	—	160	69
11^h 15′	—	150	72
11^h 15′—11^h 18′	30 ccm Blut, 48 Stunden nach dem Defibrinieren		
11^h 20′	—	150	168 (D 165)
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
11^h 34′	—	140	110
11^h 50′	—	132	101 (D 95)
12^h 01′	—	132	96 (D 84)
12^h 28′	—	120	75
12^h 40′	15 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen		
12^h 47′	—	150	46
1^h 04′	—	120	54 (D 50)
1^h 05′—1^h 06′	8 ccm eigenes Blut, 20 Minuten nach dem Defibrinieren intravenös		
1^h 07′	—	120	82 (D 74)
1^h 10′	—	120	70 (D 66)
1^h 30′	—	114	74 (D 69)
1^h 40′	—	102	76 (D 68)
1^h 59′	—	102	74 (D 66)
2^h 00′—01′	0,1 mg Suprarenin in 1 ccm NaCl intravenös		
2^h 02′	Aktionspulse (starker Speichelfluß)	48	164 (D 140)
2^h 03′	Starke Irregularität		
2^h 04′	—	126	113 (D 105)
2^h 08′	—	126	84 (D 80)
2^h 10′	—	114	76 (D 73)
	Versuch abgeschlossen. Tier ausgeblutet		

Versuch 11.

10. XI. 1919. Katze, in Äthernarkose. Halsmark freigelegt, Vagi präpariert.

Zeit		Puls	Blutdruck
12h 15′	Normal	168	136
12h 18′	Durchschneidung des Halsmarks	—	—
	Nach vorübergehendem Druckanstieg:		
12h 24′	—	186	48
12h 24′	0,4 mg Suprarenin in 1 ccm NaCl intravenös	—	—
12h 26′	—	180	200
12h 28′	—	180	94
12h 32′	—	150	59
12h 32—12h 34′	30 ccm defibriniertes Blut (1 Stunde alt)	—	—
	Während der Injektion Aktionspulse		
12h 32′ 05″	—	84	—
12h 33′ 00″	—	132	—
12h 33′ 05″	Aktionspulse	72	S. 60; D. 34
12h 34′	—	126	108 (D. 92)
12h 34′ 05″	Aktionskulse	36	60 (D. 26)
12h 34′ 15″	—	125	112
12h 35′	Aktionspulse	60	—
12h 35′ 05″	—	78	—
12h 37′	—	108	86 (D. 92)
12h 41′	—	120	86
12h 48′	Linker Vagus durchschnitten	—	—
12h 50′	—	132	82
12h 53′	—	132	74
12h 53′	Rechter Vagus durchschnitten	—	—
12h 54′	—	156	74
12h 55′	—	132	62
12h 55′	1,0 mg Atropin intravenös	—	—
12h 56′	—	120	54
1h 00′	—	110	44

Versuch 12.

4. XI. 1919. Katze, Äthernarkose. Künstliche Atmung. Halsmark freigelegt.

Zeit		Puls	Blutdruck
11h 03′	Halsmark durchschnitten	146	32
11h 05′	—	135	36
11h 05′—11h 06′	10 ccm eigenes Blut, 24 Stunden nach dem Defibrinieren, intravenös	—	—
11h 07′	—	150	76
11h 09′	—	156	48
11h 09′—11h 10′	10 ccm eigenes Blut, 24 Stunden nach dem Defibrinieren, intravenös	—	—
11h 12′	—	150	56

Zeit		Puls	Blutdruck
11h 15′	—	150	62
11h 17′	—	150	66
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
11h 25′	—	126	56
11h 27′	10 ccm physiologisch NaCl intravenös	—	—
11h 28′	—	132	70
11h 29′	—	132	70
11h 29′—11h 30′	20 ccm eigenes Blut, 24 Stunden nach dem Defibrinieren, intravenös	—	—
11h 31′	—	128	140
11h 32′	—	124	96
11h 33′	—	130	92
11h 36′	—	130	92
11h 36′—11h 37′	20 ccm physiologische NaCl intravenös	—	—
11h 37′	—	138	86
11h 40′	—	120	96
11h 42′	—	—	104
	Versuch abgebrochen. Tier ausgeblutet		

Versuch 13.

18. XI. 1919. Katze. Kurare, künstliche Atmung. (Infolge eines mißglückten Versuches, das eine Hinterbein isoliert mit Ringer zu durchströmen, hatte das Tier dauernd kleine Blutverluste.)

Zeit		Puls	Blutdruck
	Anfangs sehr wechselnder Druck (116—60 mm Hg)		
11h 31′	—	180	58
11h 33′	0,1 mg Suprarenin in 1 ccm NaCl intravenös	—	—
11h 34′	—	180	60
11h 40′	—	170	40
11h 41′	0,3 mg Suprarenin in 3 ccm NaCl intravenös	—	—
11h 42′	—	170	140
11h 46′	—	150	52
11h 51′	—	150	50
12h 00′	—	136	44
12h 00′	5 ccm frisch defibriniertes Blut intravenös	—	—
12h 10′	—	90	28
12h 22′	—	110	30
12h 26′—12h 27′	20 ccm Blut, 1 Stunde 15 Minuten nach der Defibrinierung intravenös	—	—
12h 28′	—	110	82
12h 30′	—	105	98
12h 46′	—	105	94
12h 54′	—	90	80
12h 58′—1h 00′	20 ccm Blut, 15 Minuten nach der Defibrinierung intravenös	—	—
1h 02′	Große, schleudernde Pulse	80	144
1h 10′	—	80	104
1h 20′	—	60	98
1h 30′	—	60	88
1h 50′	—	65	88
2h 00′	—	56	82
2h 10′	—	50	62
	Tier durch Ausbluten getötet		

Versuch 14.

20. XI. 1919. Kleine Katze. Äthernarkose.

Zeit		Puls	Blutdruck
$10^h\,40'$	Normal	144	98
$10^h\,41'$—$10^h\,44'$	20 ccm Blut (16 Stunden nach der Defibrinierung) intravenös	—	—
$10^h\,44'$	—	144	176
$10^h\,45'$	—	144	168
$10^h\,48'$	—	144	150
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
$11^h\,08'$	—	144	132
$11^h\,08'$—$11^h\,10'$	Etwa 25 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
$11^h\,14'$	—	144	116
$11^h\,15'$	—	144	112
$11^h\,15'$—$11^h\,16'$	18 ccm frisch defibriniertes eigenes Blut intravenös	—	—
$11^h\,16'\,5''$	(Während der Injektion)	146	84
$11^h\,16'$	Kaum sichtbare Pulse	—	32
$11^h\,16'\,5''$	—	—	26
	(Versuch, mit 30 ccm alten Blutes die Wirkung des frischen aufzuheben, mißglückt) ✠		

Versuch 15.

15. XI. 1919. Katze, 2000 g Gewicht. Kurare, künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
$10^h\,20'$	Normal	180	124
$10^h\,22'$—$10^h\,23'$	Intravenöse Injektion von 10 ccm defibriniertem Katzenblut (24 Stunden alt)	—	—
$10^h\,24'$	—	180	166
$10^h\,24'$—$10^h\,25'$	Intravenöse Injektion von 10 ccm defibriniertem Katzenblut (24 Stunden alt)	—	—
$10^h\,26'$	—	180	192
$10^h\,31'$	—	180	154
$10^h\,44'$	—	180	146
$10^h\,50'$	—	158	132
$10^h\,52'$	Injektion von 0,1 mg Suprarenin in 1 ccm NaCl intravenös	—	—
$10^h\,53'$	—	168	216
11^h	—	—	128
$11^h\,02'$	—	—	124
$11^h\,02'$	5 ccm Blut (24 Stunden alt) intravenös (Hebelstörung)	—	—
$11^h\,07'$	—	—	156
$11^h\,09'$	—	156	118
$11^h\,10'$	Injektion von 0,1 mg Suprarenin in 1 ccm NaCl intravenös	—	—
$11^h\,11'$	—	156	204
$11^h\,11'$	5 ccm Blut (24 Stunden alt) intravenös	—	—
$11^h\,12'$	—	150	172
$11^h\,13'$	—	146	146

Zeit		Puls	Blut-druck
11h 16′	—	—	130
11h 16′—11h 20′	Blutentnahme (etwa 25 ccm) aus der Arteria femoralis	—	—
11h 21′	—	150	66
11h 24′	—	144	70
11h 31h—11h 34′	15 ccm des eigenen, ganz frisch defibrinierten Blutes	—	—
11h 34′	—	108	108
11h 37′	—	84	104
11h 40′	—	108	106
11h 47′	—	87	98
12h 00′	—	—	100
12h 05′	—	—	98
12h 13′	—	120	101
12h 13′	15 ccm Blut (24 Stunden alt) intravenös	—	—
12h 15′	—	120	116
12h 20′	—	114	106
12h 25′	—	114	106
	Versuch abgebrochen		

Versuch 16.

13. XII. 1919. Katze. Leichte Äthernarkose, künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blut-druck
10h 30′	Normal	210	134
10h 30′—10h 32′	20 ccm frisch entnommenes Zitratblut (+ 2 ccm 3%iges Natr. citr.) intravenös	—	—
10h 33′	—	210	138
10h 35′	—	210	134
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
10h 48′	—	210	140
10h 53′	—	210	140
10h 54′—10h 56′	22 ccm des gleichen Zitratblutes, das etwa 2 Minuten mit Glasperlen geschüttelt worden war	—	—
10h 57′	—	210	160
11h 02′	—	210	146
11h 08′	—	210	138
11h 15′	—	210	134
11h 30′	—	210	138
	(Gerinnung, neue Kanüle, etwas Blutverlust!)		
12h 00′	—	210	112
12h 05′—12h 07′	25 ccm Zitratblut, 5 Minuten mit Holzstab geschlagen	—	—
12h 06′	(Während der Injektion)	210	138
12h 10′	—	210	126
12h 15′	—	210	118
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
12h 35′	—	210	130
12h 50′	—	210	130
	Versuch abgebrochen		

Versuch 17.

5. XII. 1919. Katze, Äthernarkose.

Zeit		Puls	Blutdruck
$11^h 10'$	Normal	220	190
$11^h 10'$—$11^h 12'$	25 ccm Blut aus der Arteria femoralis in Quarzschale mit 3 ccm 3%iger Natr. citr.-Lösung aufgefangen	—	—
$11^h 14'$	—	260	166
$11^h 14'$—$11^h 16'$	25 ccm frisches, ungeschlagenes, eigenes Zitratblut intravenös	—	—
$11^h 16'$	—	260	174
$11^h 20'$	—	260	174
$11^h 25'$	—	250	166
	(Gerinnung, neue Kanüle, dabei leichter Blutverlust)		
$11^h 50'$	—	240	152
$11^h 58'$	—	240	146
	Gerinnung, neue Kanüle, wieder Blutverlust, weil Gerinnsel in der Carotis		
$12^h 03'$	—	240	134
$12^h 03'$—$12^h 06'$	Etwa 25 ccm Plättchenplasma (von 50 ccm Zitratblut, 1/2 Stunde zentrifugiert und das abgehobene Plättchenplasma 10 Minuten geschlagen) intravenös	—	—
$12^h 06'$	—	180	132
$12^h 16'$	—	180	112
$12^h 20'$	—	180	106
$12^h 30'$	—	180	100
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
$12^h 45'$	—	180	96
$12^h 55'$	—	180	80
$1^h 00'$	—	180	72
	(Gerinnung, neue Kanüle)		
$1^h 13'$	—	180	102
	Versuch abgebrochen		

Versuch 18.

11. II. 1919. Katze. Kurare, künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
$6^h 43'$	Normal	144	76
$6^h 49'$—$6^h 51'$	10 ccm frisch geschlagenes Plättchenplasma (Plättchen konzentriert aus etwa 50 ccm Katzenblut)	—	—
$6^h 51'$	Vorübergehende starke Pulsverlangsamung (in 2—3 Sekunden 1 Puls)	—	—
$6^h 52'$	—	60	58
$6^h 54'$	—	60	50
$6^h 55'$	—	132	58
$6^h 56'$—$6^h 57'$	10 ccm Pferdeplasma mit konzentrierten Plättchen aus etwa 100 ccm Blut (3 Tage alt, aber frisch geschlagen)	—	—
$6^h 57'$	—	72	38
$6^h 59'$	Pulse klein, nicht zählbar	—	60
	Tier ausgeblutet		

Versuch 19.

15. I. 1920. Katze, 1500 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
11h 00′	Aufgebunden, präpariert	—	—
11h 21′	—	240	184
11h 24′—11h 27′	6 ccm Kaninchenblut, ganz frisch nach der Defibrinierung, intravenös	—	—
	Während der Injektion zunächst Pulsverlangsamung, sekundenlange Herzstillstände, Blutdrucksenkung		
11h 27′ 5″	—	etwa 30	20
11h 28′	Herzstillstand, Atmung noch nicht gelähmt. †	—	—
	Befund: Blut wenig geronnen. Herz enorm groß, diastolisch, schlaff; enorme Überfüllung aller Venen; Lunge starr, sehr blutreich, kein Ödem		

Versuch 20.

Zwei Meerschweinchen, aufgebunden, erhalten intravenös frisch geschlagenes Meerschweinchenblut.

Meerschweinchen I.

9. I. 1920. 178 g Gewicht. Temperatur 38,0°.

Zeit	
11h 45′	4 ccm ganz frisch defibriniertes Blut intravenös
	Sofort schwerer Shock; nach dem Abbinden (etwa 1 Minute) Atemstillstand und Tod
12h 20′	Totenstarre
12h 45′	Obduktion. Lungen kollabiert; Herz enorm groß, diastolisch; Blut nur in den großen Venen geronnen, sonst noch flüssig

Meerschweinchen II.

117 g Gewicht.

Datum	Zeit		Temperatur in °
9. I. 1920	11h 50′	5 ccm Meerschweinchenblut, etwa 8 Minuten nach der Gerinnung, intravenös	38,5
		Abgebunden, stark beschleunigte Atmung, sitzt, gesträubtes Fell	
	12h 05′	—	30,5
	12h 25′	—	31,6
	12h 50′	—	33,8
	4h 00′	—	38,2
	6h 00′	—	39,0
10. I. 1920	11h a. m.	—	38,0
1. I. 1920	11h a. m.	—	38,8
12. I. 1920	11h a. m.	—	38,2
		Lebt weiter	

Versuch 21.

10. XII. 1919. Kaninchen (ohne Kurare, ohne künstliche Atmung), 900 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
4^h 28′	Normal	240	120
4^h 29′	—	240	116
4^h 29′—4^h 30′	12 ccm frisches, ungeschlagenes Zitratblut (in Quarzschale) intravenös	—	—
4^h 31′	—	240	124
4^h 35′	—	240	120
4^h 45′	—	240	118
4^h 55′	—	240	118
5^h 00′—5^h 01′	10 ccm Blut, 1/2 Stunde nach der Defibrinierung, intravenös	—	—
5^h 05′	—	240	120
5^h 10′	—	240	124
5^h 11′—5^h 12′	10 ccm Blut, ganz frisch defibriniert, intravenös	—	—
	Während der Injektion:	160	88
5^h 12′	Atemstillstand!	—	—
5^h 12′ 30″	—	45	128
5^h 13′	—	—	80
5^h 14′	—	120	24
5^h 14′ 30″	†	—	—

Versuch 22.

1. XII. 1919. Kaninchen (nach Vorlesungsversuch mit Muskarin, Atropin und Adrenalin).

Zeit		Puls	Blutdruck
5^h 05′	Normal	240	100
5^h 08′—5^h 09′	Etwa 15 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
5^h 10′	—	220	66
5^h 14′	—	210	64
5^h 14′—5^h 15′	10 ccm ganz frisch defibriniertes eigenes Blut intravenös	—	—
	Während der Injektion:	160	68
5^h 15′	—	160	30
5^h 16′	Wirft sich	160	36
5^h 16′ 30″	—	160	24
5^h 17′	—	160	10
5^h 17′ 30″	—	—	6
	†		

Versuch 23.

16. XII. 1919. Kaninchen (Vorlesungsversuch, Chloralnarkose, Coffein und Adrenalin, hatte vorher Durchfälle).

Zeit		Puls	Blut-druck
$5^h 00'$	Beginn des Versuchs	120	46
$5^h 06'$—$5^h 08'$	6 ccm mit Glasperlen geschütteltes Zitratblut intravenös	—	—
$5^h 09'$	—	120	38
$5^h 11'$	—	120	36
$5^h 20'$	Plötzlich ganz große, langsame Pulse	60	40
$5^h 21'$	—	27	26
$5^h 22'$	Pulse langsam, irregulär (einzelne von 3—4 Sekunden Dauer)	24	22
$5^h 23'$	—	48	16
$5^h 23'$—$5^h 24'$	Kompression der Aorta; dabei	—	14
$5^h 24'$	—	—	4
	✝		

Versuch 24.

18. XII. 1919. Kaninchen, 1000 g Gewicht. Ohne Kurare, ohne künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blut-druck
$12^h 20'$	Normal	180	78
$12^h 22'$	—	180	80
$12^h 22'$—$12^h 24'$	20 ccm Blut, 18 Stunden nach der Defibrinierung, intravenös	—	—
$12^h 25'$	—	130	106
$12^h 26'$	—	130	90
$12^h 30'$	—	140	76
$12^h 33'$—$12^h 37'$	15 ccm Blut, ganz frisch defibriniert, intravenös	—	—
$12^h 34'$	} (Während der Injektion) { Pulse nicht mehr deutlich {	140	48
$12^h 35'$		—	30
$12^h 37'$		—	32
$12^h 38'$	—	—	12
	✝		

Versuch 25.

16. XII. 1919. Kaninchen, 900 g Gewicht. Ohne Narkose, ohne künstliche Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
$9^h 40'$	Normal	210	80
$9^h 43'$—$9^h 44'$	10 ccm Blut, 16 Stunden nach dem Defibrinieren intravenös		
	Während der Injektion:	60	40
$9^h 45'$	—	170	102
$9^h 46'$	Stark irregulärer Puls	60	84
$9^h 50'$	—	180	82
$9^h 56'$	—	160	112
$9^h 58'$	—	180	88
$9^h 59'$—$9^h 60'$	6 ccm ganz frisch defibriniertes Blut intravenös		
	Während der Injektion: starke Irregularität	120	104
$10^h 00'$	—	210	48
$10^h 01'$	Keine Pulse mehr deutlich	—	24
$10^h 02'$	—	—	16
	✝		

Versuch 26.

11. XII. 1919. Kaninchen, 700 g Gewicht. Keine Narkose, normale Atmung.

Zeit		Puls	Blutdruck
$10^h 40'$	Normal	180	78
$10^h 42'$—$10^h 43'$	10 ccm Blut, 24 Stunden nach dem Defibrinieren	—	—
	(Während der Injektion vorübergehend:)	60	98
$10^h 44'$	—	140	94
$10^h 45'$	—	150	80
$10^h 55'$	—	150	88
$10^h 58'$	—	150	82
$11^h 00'$—$11^h 01'$	10 ccm ganz frisch defibriniertes Blut intravenös Während der Injektion starke Pulsverlangsamung	—	—
$11^h 01'$	—	120	110
$11^h 02'$	—	120	112
$11^h 03'$	—	150	82
$11^h 10'$	—	150	86
$11^h 20'$	—	160	90
$11^h 40'$	—	160	96
$12^h 00'$	—	160	96
$12^h 10'$	—	140	100
	Tier wird abgebunden, lebt bis zum Nachmittag (in normaler Haltung). Dann Krämpfe und ✝		

Versuch 27.

14. I. 1920. Kaninchen, 1120 g Gewicht.

Zeit		Temperatur in °	Puls	Blutdruck
4^h 15′	Aufgespannt, präpariert	38	—	—
4^h 20′	Normal	—	270	108
4^h 26′—4^h 28′	Intravenöse Injektion von 22 ccm Kaninchenblut, 30 Stunden nach der Defibrinierung Während der Injektion Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung, Vaguspulse	—	—	—
4^h 27′ 05″	—	—	240	62
4^h 29′	—	—	240	94
4^h 30′	Plötzlich ganz irregulärer und inäqualer Puls, zeitweise Bigeminie (mit großen Vaguspulsen)	—	—	—
4^h 31′	(68 Bigemini)	—	137	64
4^h 33′	—	—	240	76
	Treppenförmiger Druckanstieg			
4^h 42′	—	—	240	104
4^h 47′	—	—	250	108
4^h 48′	Intravenöse Injektion von 11 ccm ganz frisch defibriniertem Kaninchenblut (etwa 3 Minuten alt) Während der Injektion wieder starke Irregularität, Vaguspulse (von 3/4 Sekunden Dauer), Bigeminie	—	—	—
4^h 49′	—	—	225	102
	Treppenförmiger Druckabfall			
4^h 52′	—	—	255	64
	Wieder treppenförmiger Anstieg, der etwa 1 1/4 Stunden beobachtet wird			
6^h 00′	—	—	225	94
	Abgebunden; sitzt normal	30,8	—	—
6^h 45′	—	31,5	—	—
	Wird warm gehalten			
9^h 00′ p. m.	Noch am Leben. Am nächsten Tage tot gefunden. Obduktionsbefund: Ohne Besonderheiten	—	—	—

Versuch 28.

16. I. 1920. Kaninchen, 3040 g Gewicht.

Zeit		Temperatur in °	Puls	Blutdruck
10^h 20′	Normal	39	270	120
10^h 27′	15 ccm Kaninchenblut 40 Stunden nach der Gerinnung intravenös Während der Injektion einzelne Vaguspulse (etwa jeder 12.—15. Puls)	—	—	—
10^h 28′	—	—	230	128

Zeit		Temperatur in °	Puls	Blutdruck
10h 31'—10h 32'	Entnahme von 20 ccm Blut aus der Arteria femoralis	—	—	—
10h 36'	—	—	290	138
10h 37'	12 ccm ganz frisches eigenes defibriniertes Blut	—	—	—
10h 40'	—	—	285	140
10h 42'	Einzelne große Vaguspulse	—	270	140
10h 43'	5 ccm des gleichen Blutes (wegen Verstopfung der Kanüle nachinjiziert)	—	—	—
10h 44'	—	—	180	100
10h 44' 05"	Große Vaguspulse	—	120	120
10h 47'	Einzelne Vaguspulse	—	—	—
10h 50'	—	—	250	140
	Abgebunden			
11h 00'	—	36,2	—	—
	Sitzt, macht keinen schlechten Eindruck			
11h 30'	Seitenlage	35,4	—	—
1h 00'	—	32,0	—	—
etwa 2h 00'	✝			
	Obduktionsbefund: Enorm großes, diastolisches Herz, sonst ohne Besonderheiten (starke Venenfüllung) Blut normal geronnen			

Versuch 32.

11. II. 1920. Kaninchen, 1800 g Gewicht. (Trachealkanüle, künstliche Atmung.)

Zeit		Puls	Blutdruck
11h 36'	Normal	270	122
11h 38'	10 ccm eigenes Blut 30 Minuten nach der Gerinnung intravenös	—	—
	Während der Injektion	210	106
11h 40'	—	240	120
11h 55'	—	255	112
11h 59'	4 ccm Blut eines anderen Kaninchens, 10 Minuten nach der Defibrinierung	—	—
11h 59' 05"	—	215	84
12h 00'	—	240	102
	Durchschneidung beider Vagi		
12h 01'	—	255	98
12h 26'	—	255	108
12h 27'	Etwa 15 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
12h 30'	—	240	90
12h 32'	8 ccm eigenes Blut, ganz frisch defibriniert	—	—
	Während der Injektion	200 185	88 —
	Irregularitäten (in 5 Sekunden nur 13 Pulse)		
	Sofort nach der Injektion (Starke Arhythmie)	144	130
12h 34'	—	—	90
	(Starke Arhythmie)		
12h 38'	Puls wieder regulär		
12h 43'	Temperatur 31°	240	126
	Abgebunden		
	Stirbt 2 Stunden später		

Versuch 33.

13. II. 1920. Kaninchen, 2800 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
11 h 35′	Normal	270	132
11 h 36′	Beide Nervi vagi durchschnitten	—	—
11 h 37′	—	270	116
11 h 36′—11 h 46′	Präparation der Arteria femoralis und Entnahme von etwa 25 ccm Blut		
11 h 50′	—	270	86
11 h 50′—11 h 52′5″	Injektion von 10 ccm eigenen, frisch defibrinierten Blutes	—	—
	Während der Injektion Irregularität und Drucksenkung	225	64
	Im weiteren Verlauf nach der Injektion stärkste Arhythmie und starke Verlangsamung des Pulses, dabei Herzpausen bis 4 Sekunden Dauer, trotzdem:	—	116
11 h 55′	Allmählicher Übergang in Herzstillstand und dabei Blutdrucksturz bis zur Abszisse	—	10

Versuch 34.

14. II. 1920. Kaninchen, 1000 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
11 h 25′	Normal	250	100
11 h 26′—11 h 27′	10 ccm ganz frisch defibriniertes Katzenblut (etwa 3 Minuten nach der Blutentnahme) intravenös	—	—
11 h 27′	—	250	96
11 h 30′	—	230	92
11 h 38′	—	225	82
11 h 42′	—	240	76
11 h 45′	—	240	84
12 h 00′	—	240	82
12 h 15′	Temperatur 35°	250	86
	Wird abgebunden. Die Temperatur sinkt tiefer, 6 h p. m. 31° 9 h 30′ p. m. †		

Versuch 36.

18. II. 1920. Kaninchen, 1200 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
$5^h\ 00'$	Normal	220	142
$5^h\ 03'$	10 ccm Blut, $5^1/_2$ Stunden nach der Defibrinierung, intravenös	180	142
$5^h\ 04'$	Puls inäqual und leicht arhythmisch	220	142
	Beide Vagi durchschnitten		
$5^h\ 05'$	—	230	134
$5^h\ 06'$	Etwa 10 ccm des gleichen Blutes, wie vor der Vagusdurchschneidung	—	—
	Sofort starke Arhythmie und Pulsverlangsamung	120	140
$5^h\ 07'$	Dauernde starke Arhythmie	190	140
$5^h\ 08'$	Puls wieder regulär	230	142
$5^h\ 10'$	—	240	128
	Wird abgebunden; Temperatur 35,2°		
	$6^h\ 30'$: Temperatur 36,4°		
	$9^h\ 30'$: Tot vorgefunden		

Versuch 37.

23. II. 1920. Kaninchen, 1280 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
	Beide Vagi angeschlungen		
$12^h\ 01'$	Normal	300	96
$12^h\ 08'$	Beide Vagi durchschnitten	—	—
$12^h\ 10'$	—	310	90
$12^h\ 10'$—$12^h\ 11'$	15 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
$12^h\ 11'$	—	260	38
$12^h\ 16'$	—	250	58
$12^h\ 18'$	8 ccm eigenes Blut etwa 4 Minuten nach der Gerinnung intravenös	—	—
	Während der Injektion Aktionspulse	140	130
$12^h\ 19'$	Bei hohem Druck (etwa 110) Gerinnung und Tod	—	—
	Obduktionsbefund: Gerinnselbildung in der Aorta, Herz: Dissoziierte Aktion (bei Eröffnung des Thorax), noch kein Stillstand		

Versuch 38.

24. II. 1920. Kaninchen, 1000 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
	Beide Vagi angeschlungen		
11^h 30′	Normal	240	100
11^h 40′	Beide Vagi durchschnitten	—	—
11^h 43′	—	210	100
12^h 05′—12^h 06′	Entnahme von etwa 12 ccm Blut aus der Arteria femoralis	—	—
12^h 10′	—	210	40
12^h 10′ 05″	7 ccm Blut 2½ Minuten nach der Gerinnung intravenös	—	—
	Während der Injektion Aktionspulse und Druckanstieg		
12^h 11′	—	120	82
12^h 12′	Stark verlangsamter, ganz irregulärer Puls, mit Herzpausen	etwa 110	60
12^h 13′	Puls wieder fast regulär	120	30
	Atemstillstand		
12^h 15′	—	105	10
12^h 16′	—	—	8
	Exitus		

Versuch 39.

25. II. 1920. Kaninchen, 850 g Gewicht.

Zeit		Puls	Blutdruck
	Beide Vagi angeschlungen		
4^h 45′	Normal	240	110
4^h 47′	Beide Vagi durchschnitten	—	—
4^h 50′	—	230	110
4^h 51′	Etwa 15 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen	—	—
4^h 58′	—	170	40
4^h 58′—4^h 59′	9 ccm Blut, 5 Minuten nach der Gerinnung intravenös	—	—
	Während der Injektion Aktionspulse		
4^h 59′	—	120	68
5^h 00′	—	210	80
5^h 01′	Kaum mehr sichtbare Pulse	—	48
5^h 02′	—	—	16
5^h 03′	—	—	4
	Exitus		

Versuch 40.

27. II. 1920. Kaninchen, 2300 g Gewicht. (Künstliche Atmung, Äthernarkose.)

Zeit		Puls	Blutdruck
	Durch Laparotomie werden die beiden Nervi vagi am Ösophagus, dicht unter dem Zwerchfell, durchschnitten (keine Blutung, aber starke Abkühlung der Därme)		
$5^h 30'$	—	280	46
$5^h 32'$	Blutentnahme aus der Arteria femoralis (etwa 25 ccm)	—	—
$5^h 33'$	—	270	24
$5^h 38'$	—	255	26
$5^h 38'$—$5^h 39'$	Injektion von 15 ccm Blut, 4 Minuten nach der Gerinnung	—	—
$5^h 39'$	—	210	54
$5^h 40'$	—	210	42
$5^h 42'$	Exitus	—	16

Versuch 41.

2. III. 1920. Kaninchen, 1500 g Gewicht. (Äthernarkose, künstliche Atmung.)

Zeit		Puls	Blutdruck
	Vagi durch Laparotomie am Ösophagus frei präpariert und angeschlungen (starke Abkühlung der Därme)		
$11^h 45'$	—	180	28
$11^h 46'$	Beide Vagi durchschnitten	195	26
	Elektrische Reizung beider peripherer Vagusstümpfe ohne Erfolg		
$11^h 49'$	—	180	26
$11^h 49'$—$11^h 50'$	Blutentnahme aus der Arteria femoralis (etwa 20 ccm)	—	—
$11^h 55'$	—	180	14
$11^h 57'$—$11^h 59'$	15 ccm Blut, 5 Minuten nach der Gerinnung, intravenös	—	—
$11^h 58'$	Langsame Pulse	120	34
$11^h 59'$	—	155	42
$12^h 00'$	—	105	40
$12^h 01'$	—	105	32
$12^h 05'$	—	150	16
$12^h 08'$	Aortenkompression	125	34
$12^h 10'$	—	100	14
	Tier ausgeblutet, Herz schlägt noch		

Versuch 43.

9. III. 1920. Kaninchen, 2100 g Gewicht. (Ohne Narkose.)

Zeit		Puls	Blutdruck
	Vagi am Ösophagus durch Laparotomie, aber unter guter Erwärmung, präpariert und angeschlungen		
$11^{h}\,12'$	—	240	102
$11^{h}\,17'$	—	235	104
$11^{h}\,17'$—$11^{h}\,18'$	10 ccm Blut, 2 Minuten nach der Gerinnung, intravenös	—	—
$11^{h}\,18'$	—	180	88
$11^{h}\,19'$	—	180	80
	Rechter Vagus durchschnitten		
$11^{h}\,19'\,05''$	—	180	100
	Linker Vagus durchschnitten		
$11^{h}\,20'$	—	210	92
$11^{h}\,20'$	Zweite Injektion von 6 ccm des gleichen Blutes (also etwa 5 Minuten nach der Gerinnung)	—	—
$11^{h}\,20'\,05''$	—	200	90
$11^{h}\,30'$	—	200	96
	Genäht und abgebunden		
$12^{h}\,10'$	Temperatur 33,5°	—	—
$1^{h}\,00'$	Exitus	—	—

Versuch 44.

4. X. 1919. Großer, schwarzer Dackel. (Äther, Morphin, Kurare, künstliche Atmung.)

Zeit		Puls	Blutdruck
—	Vor der Injektion	126	70
$5^{h}\,44'$	20 ccm eigenes Blut, ganz frisch defibriniert	—	—
$5^{h}\,46'$	—	144	40
	Nach etwa 1/4 Stunde wieder Druckanstieg auf	—	70

Versuch 45.

8. XII. 1919. Großer Hund. (Äthernarkose, künstliche Atmung, Kurare.)

Zeit		Blutdruck
$5^{h}\,50'$	Normal	118
$5^{h}\,55'$—$5^{h}\,58'$	40 ccm ganz frisch defibriniertes eigenes Blut intravenös	—
$5^{h}\,57'$	—	90
$5^{h}\,58'$	—	100
$6^{h}\,02'$	—	102
$6^{h}\,15'$	—	108
$6^{h}\,20'$	—	114
$6^{h}\,30'$	—	112
	Ausgeblutet	

Versuch 46.

6. X. 1919. Mittelgroßer schwarzer Pintscher. (Äther, Morphin, Kurare, künstliche Atmung. Halsmark durchschnitten.)

	Blutdruck
Vor dem Versuch	64
Nach 40 ccm Ringerlösung	68
5 Minuten später	66
Dann 40 ccm Hundeblut, 36 Stunden nach der Defibrinierung	80
Dauer der Drucksteigung etwa 3—5 Minuten	
Nachher Druckabfall auf	56

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Beziehungen zwischen Hyperglykämie und Glykosurie beim experimentellen Adrenalindiabetes.

Von

Dr. Fritz Hildebrandt,
Assistent des Instituts.

(Mit 9 Kurven im Text.)

Es steht nach Erfahrungen beim menschlichen Diabetes fest, daß trotz hohen Blutzuckerwertes die Glykosurie ausbleiben kann. So sagt v. Noorden (1): »Im Verlauf eines jeden Diabetes gewinnen die Nieren an Zuckerdichtigkeit. Sehr viel stärker pflegt die Zuckerdichtigkeit der Nierén zu sein, wenn gleichzeitig Nephritis vorliegt, d. h. man findet dann im Verhältnis zur Stärke der Glykosurie ganz ungewöhnlich hohe Zuckerwerte im Blut.« Auch Neubauer (2) fand bei Hochdrucknephritis Hyperglykämie ohne Glykosurie. Im Experiment läßt sich dieser Zustand gleichfalls erreichen. So konnten v. Fürth und Schwarz (3) durch peritoneale Reize die Adrenalinglykosurie sowohl als auch die Ausscheidung des Zuckers und der anderen gelösten Harnbestandteile, und zwar bei annähernd gleicher Diurese hemmen. Wilenko (4) zeigte, daß bei intravenöser Injektion von konzentrierten Salz- und Zuckerlösungen trotz erheblicher Hyperglykämie (bis zu 0,5 %) und sehr guter Diurese nur Spuren von Zucker in den Harn übertraten. (Eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur über intravenöse Zuckerinjektionen findet sich bei Bang, »Der Blutzucker«.)

Über einen besonders interessanten Zustand der Nierendichtigkeit hat Pollak (5) berichtet. Er fand nämlich bei täglicher Injektion von Adrenalin, daß Hungerkaninchen nach einigen Tagen keinen Zucker mehr im Harn ausschieden. Schon früher war von Paton (6), Underhill und Closson (7), sowie Loeper und Crouzon (8) beobachtet worden, daß nach einiger Zeit auf den täglichen Adrenalin-

reiz bei gefütterten Tieren die Glykosurie immer schwächer wurde und schließlich ganz ausbleiben konnte. Bei Steigerung der Dosis trat dann von neuem Zucker in den Harn über. Als Pollak aber nicht nur den Urinzucker, sondern auch den Blutzucker in den Bereich der Untersuchungen zog, fand er diesen stark erhöht. Er schloß aus seinen Versuchen, daß entweder die Niere allmählich gegen höhere Zuckerwerte im Blut unempfindlicher werde, oder daß es sich um eine spezifische Beeinflussung der Niere durch chronische Adrenalinanwendung handle. In einer späteren Arbeit (9) sagt Pollak: »Auch ist diese Zuckerdichte der Niere immer nur eine relative. Stärkere Anstiege des Blutzuckers führen wieder zu Glykosurie, wie man leicht zeigen kann, wenn man mit der Adrenalindosis steigt. Ja, nicht selten sieht man auch, daß bei der gleichen Dosis, bei welcher an einem Tage die Glykosurie ausblieb, am folgenden Tage wieder Zucker im Harn erscheint«. Weiterhin werden die großen individuellen Unterschiede hervorgehoben: »Während bei einzelnen Tieren bei 8—10 Tagen fortgesetzten Adrenalininjektionen trotz Rübenfutter die Glykosurie ausbleiben kann, kann man andere, selbst kohlehydratarm gefütterte Kaninchen 2 Monate lang injizieren, ohne die erwartete Immunität zu erzielen.« Diese individuellen Schwankungen sind auch anderen Autoren aufgefallen, so Biberfeld (10) und Watermann (11). Pollak hat nun in der eben zitierten Arbeit durch Adrenalin oder durch Vergiftung mit Cantharidin zuckerdicht gemachten Tieren Uranylnitrat eingespritzt mit dem Erfolg, daß sie dann wieder mit Glykosurie antworteten. Da dieses Verhalten durch Änderung der Diurese nicht erklärt werden konnte (die Harnmengen waren nach den Adrenalin- und Diuretininjektionen gewöhnlich weit größer als während der Uranwirkung), schloß er auf eine, durch das Uransalz bedingte spezifische Durchlässigkeitserhöhung der Nieren für Zucker.

Durch diese Beobachtung Pollaks wird also die Frage aufgeworfen, ob dauernde Adrenalinzuführung in der Tat den Zustand der Niere, d. h. ihre Fähigkeit der Zuckerausscheidung, verändert, wie Pollak und nach ihm v. Konschegg (12) angenommen haben, oder ob nicht andere Momente in dem komplizierten Zusammenhang der Adrenalinwirkung mit dem Kohlehydratstoffwechsel nur eine scheinbare Nierendichtigkeit vortäuschen. Zunächst konnte an eine Gewöhnung gerade dieses Angriffspunktes an die Adrenalinwirkung gedacht werden. Watermann (a. a. O.) nimmt in der Tat eine solche Immunität bei einem Teil seiner Versuchstiere gegen die zuckertreibende Wirkung fortgesetzter Injektionen von r- und l-Adrenalin

an. Gegen eine solche Auffassung spricht aber, daß wir eine Immunität an anderen Angriffspunkten des Giftes nicht beobachten, und daß Straub (13) und Ritzmann (14) bei langsamen intravenösen Einläufen stets auch bei Hungertieren eine Adrenalinkonzentration finden konnten, die von neuem glykosurisch wirkte, wenn eine schwächere zuvor versagt hatte.

Andererseits ist es aber sehr wohl möglich, daß die chronische Adrenalinzuführung den Kohlehydratbestand des Organismus derart ändert, daß die Erschöpfung des Glykogendepots der Leber zur Ursache eines Ausbleibens der Glykosurie wird. Dafür spricht schon, daß die Nierendichtigkeit, wie Pollak feststellte, gerade an Hungertieren besonders rasch zu erreichen ist. Ein weiteres Moment, das trotz bestehender Hyperglykämie die Glykosurie verhindern könnte, wäre eine zu geringe Diurese.

Es kommt für die Deutung der Versuche im Sinne einer Nierendichtigkeit also alles auf eine exakte Bestimmung des Schwellenwertes für den Blutzucker an, bei dem ein Übertritt von Zucker in den Harn stattfindet. Nur wenn trotz guter Diurese und bei hohem Blutzucker die Glykosurie fehlt, kann die Hypothese der Nierendichtigkeit beim experimentellen Adrenalindiabetes aufrecht erhalten werden. In richtiger Würdigung dieses Sachverhaltes haben schon Pollak und v. Konschegg selbst die Blutzuckerwerte bestimmt. Dies geschah nach der Bertrandschen Methode. Da sie hierzu größere Blutmengen brauchten, mußten sie Aderlässe machen und die Tiere fesseln. Naturgemäß konnten sie bei dieser Art der Zuckerbestimmung immer nur einzelne Werte aus der ganzen Kurve des Blutzuckerspiegels feststellen.

Seit der Ausarbeitung der Bangschen Mikromethode ist es dagegen möglich, die Harnzuckerausscheidung in Stundenperioden durch die dazu gehörigen Blutzuckerwerte einzurahmen und dadurch einen weit genaueren Einblick in die Beziehungen zwischen Blutzucker und Eintritt oder Ausbleiben der Glykosurie zu gewinnen.

Es ergab sich somit die Aufgabe, die »Nierendichtigkeit« bei fortgesetzter Adrenalinzuführung erneut einer Untersuchung zu unterziehen und dabei den Vergleich zwischen Harnzuckerausscheidung und Blutzucker in eingehenderer Weise durchzuführen, als es bisher geschehen ist.

Zunächst sei die in meinen Versuchen eingehaltene Methodik kurz besprochen: Als Versuchstiere dienten mittelgroße Hungerkaninchen, die am Abend vor Beginn des Versuchs zum letzten Male gefüttert waren. Vor Injektion des Adrenalins in der Dosis von 1 mg

wurde der Blutzucker bestimmt und der Harn abgepreßt. Dann wurde Adrenalin subkutan eingespritzt und in einstündigen Intervallen die Blutzuckerhöhe festgestellt. Der Harn wurde zum ersten Male nach 2 Stunden abgedrückt — also während des Anstiegs der Blutzuckerkurve — zum zweiten Male nach weiteren $1^1/_2$ oder 2 Stunden am Ende des Maximums der Erhebung, zum dritten Male nach Ablauf der folgenden 3—4 Stunden. Auf diese Weise waren die Harnzuckerwerte eingerahmt durch die zu ihnen gehörigen Blutzuckerwerte. Der Blutzucker wurde in dem aus der Ohrvene entnommenen Blut genau nach der J. Bangschen Vorschrift (15) bestimmt, der Harnzucker qualitativ nach Fehling, quantitativ bei ausreichender Menge polarimetrisch, bei geringen Mengen ebenfalls nach der Bangschen Methode. (Nach Verdünnung des Urins auf das 50—100fache wird 1 ccm mit 11 ccm Salzlösung und 2 ccm Kupfersulfatlösung gekocht und wie bei der Blutzuckerbestimmung weiterverfahren.) Da schon der normale Kaninchenharn, besonders wenn er stark konzentriert ist, schwach reduzierend wirkt (entsprechend 0,1—0,3% Zucker nach der Mikromethode), ist die Bangsche Bestimmung unter diesen Bedingungen nicht für genaue quantitative Feststellungen brauchbar; da es sich aber bei ihrer Anwendung auf Harn fast immer um Harnzuckerwerte während des Kurvenabfalles handelte, also während einer Versuchsperiode, in der auch der Blutzucker nicht mehr genau verfolgt war, so konnte man von einer anderen Methode absehen und sich mit der Angabe begnügen, daß noch Spuren von Zucker ausgeschieden wurden, wenn der gefundene Wert 0,3% überstieg.

Indem so täglich Blut- und Harnzucker bestimmt wurden, konnte ein genaues Bild der sich abspielenden Vorgänge gewonnen werden. Um den Einfluß der Diurese zu studieren, wurde einigen Tieren wechselnde Mengen (50—100 ccm) Wasser während des Versuches oder am Abend vorher mit der Schlundsonde gegeben. Daß diese Wasserdarreichung ohne Einfluß auf den Blutzucker bei normalen Tieren war, wurde in mehreren dahin gerichteten Versuchen festgestellt.

Zur Verwertung der einzelnen nach Bang bestimmten Blutzuckerwerte für die Deutung der Versuchsergebnisse habe ich folgendes Verfahren eingeschlagen: Auf Millimeterpapier wurden die Blutzuckerwerte als Ordinaten und die Zeit als Abszisse eingetragen. Zählt man nun die Quadrate der Fläche, die von der Kurve und dem Blutzuckerwert von 0,125% begrenzt wird, zusammen, oder mathematisch ausgedrückt, nimmt man das Integral der Kurve, so erhält

man wohl die anschaulichste Vorstellung über die entscheidende Größe, um wieviel die während der Adrenalinwirkung im Blut kreisenden Zuckermengen die normale Höhe des Zuckerspiegels übersteigen. Einen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen diese Kurven allerdings nicht, da die Blutzuckerbestimmungen doch nur in einstündigen Intervallen ausgeführt sind, und kleinere Schwankungen im Anstieg oder auf der Höhe nicht ausgeschlossen werden können. Dieser Fehler dürfte aber bei der Berechnung der Blutzuckerquadrate im allgemeinen nicht allzu schwer ins Gewicht fallen. Da während des weiteren Abklingens der Hyperglykämie keine Zuckerbestimmungen mehr angestellt wurden, sind auf den Kurven nur die ersten $3^1/_2$ bzw. 4 Stunden eingezeichnet.

Der Diskussion meiner Versuchsresultate möchte ich noch vorausschicken, daß die Schwelle des Blutzuckerwertes, bei dem gerade die Zuckerausscheidung in den Harn beginnt, nach meinen Erfahrungen bei 0,2% liegt. Pollak sagt über diese Beziehungen zwischen Glykämie und Glykosurie: »Bei Kaninchen führt ein Blutzuckergehalt von weniger als 0,25%, aber mehr als 0,15% zu Glykosurie, wenn gleichzeitig kräftige Diurese da ist. Ohne Diurese fehlt bei diesem Blutzuckergehalt Glykosurie in der Regel. Ein Blutzuckerstand von mehr als 0,25% führt auch ohne gleichzeitige Diuresesteigerung zu Glykosurie.«

Betrachten wir nun an der Hand der Protokolle die einzelnen Versuche, so sehen wir zunächst in Versuch 1 ein Tier, das während der 5 Hungertage auf den Adrenalinreiz immer mit annähernd der gleichen Hyperglykämie antwortete.

Versuch 1.

10. I. 1920. ♀ Kaninchen, 3350 g Gewicht. Sehr fettes Tier (Rübenfutter).

8^h 00′. Urin abgepreßt. Zucker: ⊖.
8^h 50′. Blutentnahme: 0,11% Zucker.
8^h 53′. 1 mg Adrenalin subkutan.
10^h 54′. Blutentnahme: 0,443% Zucker.
11^h 30′. Urin abgepreßt: 158 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,4%; in 158 ccm 3,79 g Zucker.
12^h 40′. Urin abgepreßt: 30 ccm; Zucker: +; Pol.: 5,6%; in 30 ccm 1,68 g Zucker.
1^h 05′. Blutentnahme: 0,407% Zucker.
4^h 10′. » 0,137 » »
Bis 11. I. morgens 10^h 30′. 104 ccm Urin; Zucker: +; Pol.: 0,66%; in 104 ccm 0,688 g Zucker.

Gesamtausscheidung: 6,158 g Zucker.

11. I. 1920. 1. Hungertag. 9^h 25′. Blutentnahme: 0,117 % Zucker.

12. I. 1920. 2. Hungertag. 8^h 30′. Urin abgepreßt: 58 ccm; Zucker: ⊖; Spur Albumen.

8^h 45′. Blutentnahme: 0,126 % Zucker.

8^h 52′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 54′. Blutentnahme: 0,208 % Zucker.

100 ccm Wasser mit Schlundsonde.

10^h 54′. Blutentnahme: 0,279 % Zucker.

11^h 05′. Urin abgepreßt: 58 ccm; Zucker: +; Pol.: 1 %; in 58 ccm 0,58 g Zucker.

12^h 05′. Blutentnahme: 0,318 % Zucker.

12^h 20′. Urin abgepreßt: 36 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,5 %; in 36 ccm 0,54 g Zucker.

12^h 55′. Blutentnahme: 0,278 % Zucker.

3^h 22′. » 0,11 » »

3^h 30′. Urin abgepreßt: 6 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,9 %; in 6 ccm 0,114 g Zucker.

Gesamtausscheidung: 1,234 g Zucker.

13. I. 1920. 3. Hungertag. 8^h 50′. Urin abgepreßt: 45 ccm; Zucker: ⊖; Spur Albumen.

8^h 53′. Blutentnahme: 0,116 % Zucker.

8^h 55′. 1 mg Adrenalin subkutan.

100 ccm Wasser mit Schlundsonde.

9^h 53′. Blutentnahme: 0,247 % Zucker.

10^h 53′. » 0,298 » »

11^h 00′. Urin abgepreßt: 29 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,47 %; in 29 ccm 0,136 g Zucker.

11^h 53′. Blutentnahme: 0,225 % Zucker.

12^h 40′. Urin abgepreßt: 15 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,14 %; in 15 ccm 0,171 g Zucker.

12^h 52′. Blutentnahme: 0,308 % Zucker.

3^h 48′. » 0,14 » »

4^h 00′. Urin abgepreßt: 10,5 ccm; Zucker: schwach +; Pol.: 0,3 %; in 10,5 ccm 0,03 g Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,337 g Zucker.

14. I. 1920. 4. Hungertag. 8^h 00′. Urin abgepreßt: 53 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,47 %; in 53 ccm 0,249 g Zucker (offenbar war beim Abpressen am vorigen Tag noch etwas zuckerhaltiger Urin in der Blase zurückgeblieben). Gewicht 2500 g.

8^h 50′. Blutentnahme: 0,13 % Zucker.

8^h 58′. 1 mg Adrenalin subkutan.

100 ccm Wasser mit Schlundsonde.

9^h 56′. Blutentnahme: 0,285 % Zucker.

10^h 57′. » 0,315 » »

11^h 05′. Urin abgepreßt: 44 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,23 %; in 44 ccm 0,54 g Zucker.

11^h 55′. Blutentnahme: 0,255 % Zucker.

$12^{h}\,35'$. Urin abgepreßt: 14,5 ccm; Zucker: +; Pol.: 4,1 %; in 14,5 ccm 0,594 g Zucker.

$12^{h}\,50'$. Blutentnahme: 0,27 % Zucker.

$5^{h}\,00'$. » 0,104 » »

$5^{h}\,10'$. Urin abgepreßt: 15 ccm; Zucker: Spuren.

Gesamtausscheidung: 1,135 g Zucker.

15. I. 1920. 5. Hungertag. $8^{h}\,00'$. Urin abgepreßt: 26,5 ccm; Zucker: ⊖; Spur Albumen.

$8^{h}\,55'$. Blutentnahme: 0,114 % Zucker.

$8^{h}\,59'$. 1 mg Adrenalin subkutan.

100 ccm Wasser mit Schlundsonde.

$9^{h}\,59'$. Blutentnahme: 0,22 % Zucker.

$10^{h}\,48'$. Urin abgepreßt: 19 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,78 %; in 19 ccm 0,338 g Zucker.

$11^{h}\,00'$. Blutentnahme: 0,337 % Zucker.

$11^{h}\,54'$. » 0,37 » »

$12^{h}\,30'$. Urin abgepreßt: 17 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,42 %; in 17 ccm 0,241 g Zucker.

$1^{h}\,01'$. Blutentnahme: 0,206 % Zucker.

$3^{h}\,30'$. Urin abgepreßt: 10 ccm; Zucker: ⊖.

$3^{h}\,38'$. Blutentnahme: 0,098 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,579 g Zucker.

16. I. 1920. 6. Hungertag. Gewicht 2410 g. $8^{h}\,30'$. Urin abgepreßt: 44 ccm; Zucker: ⊖; Spur Albumen.

$8^{h}\,50'$. Blutentnahme: 0,114 % Zucker.

$8^{h}\,58'$. 1 mg Adrenalin subkutan.

100 ccm Wasser mit Schlundsonde.

$9^{h}\,57'$. Blutentnahme: 0,266 % Zucker.

$10^{h}\,57'$. » 0,324 » »

$11^{h}\,00'$. Urin abgepreßt: 20 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,26 %; in 20 ccm 0,252 g Zucker.

$11^{h}\,55'$. Blutentnahme: 0,320 % Zucker.

$12^{h}\,30'$. Urin abgepreßt: 17 ccm; Zucker: +; Pol.: 2 %; in 17 ccm 0,34 g Zucker.

$12^{h}\,58'$. Blutentnahme: 0,29 % Zucker.

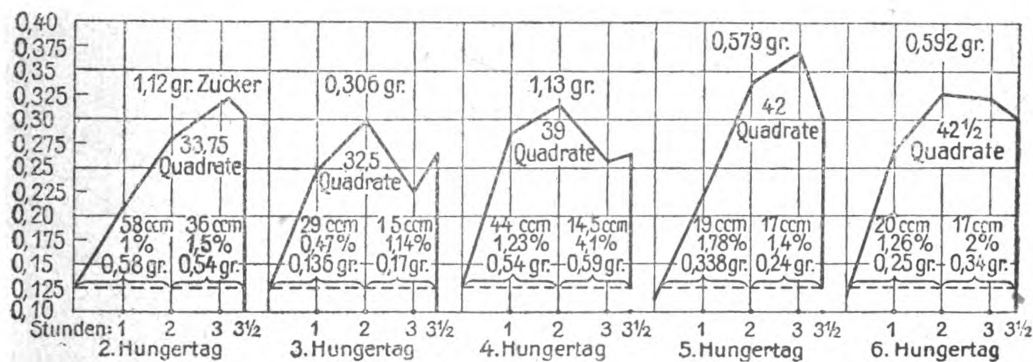
$3^{h}\,45'$. Urin abgepreßt: 16 ccm; Zucker: Spuren.

$3^{h}\,55'$. Blutentnahme: 0,129 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,592 g Zucker.

Die Blutzuckerkurven an den Hungertagen zeigen keine erheblichen Unterschiede, die über das Normale im Blut kreisenden Zuckermengen sind allerdings geringer als die während der vor dem Einsetzen der Hungerkur bei Futter bestimmten Kurve. Um eine gute Diurese zu erzielen, war dem Tier nach der Adrenalininjektion jeweils 100 ccm Wasser mit der Schlundsonde verabreicht worden. Man sieht sehr deutlich, daß zwischen der Anzahl der Blutzucker-

quadrate, der Diurese und dem ausgeschiedenen Harnzucker enge Proportionalität besteht. Trotzdem am 2. und 3. Hungertag die über das Normale im Blut kreisende Zuckermenge fast dieselbe ist (333/4 Quadrate am 2. und $32^1/_2$ am 3. Tag) wird am 3. Tage infolge bedeutend schlechterer Diurese nur 0,306 g Zucker ausgeschieden gegen 1,12 g am 2. Am 4. Hungertag ist die Glykosurie trotz größerer Quadratzahl nur so stark wie am 2., da die Diurese bedeutend schwächer ist als an letzterem. Am 5. und 6. Hungertag endlich tritt bei gleicher Quadratzahl und gleicher Diurese auch die gleiche Zuckermenge in den Harn über.



Kurve 1.

Das Gegenstück hierzu bildet

Versuch 2.

19. I. 1920. 1. Hungertag. ♀ Kaninchen, 2850 g Gewicht. $8^h\ 50'$. Urin abgepreßt; Zucker: θ.

$8^h\ 55'$. Blutentnahme: 0,10% Zucker.

$8^h\ 58'$. 1 mg Adrenalin subkutan.

$9^h\ 59'$. Blutentnahme: 0,25 % Zucker.

$10^h\ 59'$. » 0,306 » »

$11^h\ 00'$. Urin abgepreßt: 28 ccm; Zucker: +; Pol.: 4%; in 28 ccm 1,25 g Zucker.

$11^h\ 56'$. Blutentnahme: 0,315% Zucker.

$12^h\ 30'$. Urin abgepreßt: 28 ccm; Zucker: +; Pol.: 4,7%; in 28 ccm 1,316 g Zucker.

$1^h\ 00'$. Blutentnahme: 0,268% Zucker.

$2^h\ 35'$. » 0,153 » »

$3^h\ 30'$. Urin abgepreßt: 49 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,18%; in 49 ccm 0,578 g Zucker.

$3^h\ 45'$. Blutentnahme: 0,125% Zucker.

Gesamtausscheidung: 3,014 g Zucker.

20. I. 1920. 2. Hungertag. 8^h 15′. Urin abgepreßt: 38 ccm; Zucker: ⊖; Albumen ⊖.

8^h 30′. Blutentnahme: 0,088 % Zucker.
9^h 12′. 1 mg Adrenalin subkutan.
10^h 13′. Blutentnahme: 0,162 % Zucker.
11^h 11′. » 0,184 » »
11^h 15′. Urin abgepreßt: 29 ccm; Zucker ⊖.
12^h 12′. Blutentnahme: 0,138 % Zucker.
12^h 45′. Urin abgepreßt: 6 ccm; Zucker ⊖.
1^h 05′. Blutentnahme: 0,146 % Zucker.
2^h 15′. » 0,097 » »
3^h 45′. Urin abgepreßt: 5 ccm; Zucker ⊖.
3^h 47′. Blutentnahme: 0,093 % Zucker.

Gesamtausscheidung: ⊖ Zucker.

21. I. 1920. 3. Hungertag. 8^h 15′. Urin abgepreßt: 23 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.

9^h 00′. Blutentnahme: 0,0865 % Zucker.
9^h 06′. 1 mg Adrenalin subkutan.
10^h 06′. Blutentnahme: 0,159 % Zucker.
11^h 00′. Urin abgepreßt: 27 ccm; Zucker: ⊖.
11^h 05′. Blutentnahme: 0,142 % Zucker.
12^h 04′. » 0,117 » »
12^h 35′. Urin abgepreßt: 21 ccm; Zucker: ⊖.
1^h 04′. Blutentnahme: 0,14 % Zucker.
2^h 15′. » 0,136 » »
4^h 45′. Urin abgepreßt: 14 ccm; Zucker: ⊖.

Gesamtausscheidung: ⊖ Zucker.

22. I. 1920. 4. Hungertag. 8^h 50′. Urin abgepreßt: 28 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.

8^h 55′. Blutentnahme: 0,112 % Zucker.
9^h 00′. 2 mg Adrenalin subkutan.

100 ccm Wasser mit Schlundsonde; im Anschluß daran leichter Shock, der nach 2 Minuten vorüber ist.

10^h 00′. Temperatur 39°.
10^h 00′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.
10^h 59′. » 0,129 » »
11^h 00′. Urin abgepreßt: 10,5 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: +.
12^h 00′. Blutentnahme: 0,17 % Zucker.
12^h 30′. Urin abgepreßt: 10 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: +.
12^h 58′. Blutentnahme: 0,176 % Zucker.
3^h 00′. » 0,10 » »
3^h 45′. Urin abgepreßt: 23 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: +.
Ab 4^h 00′ nachmittags reichlich Futter.

Gesamtausscheidung: ⊖ Zucker.

23. I. 1920. 9ʰ 00′. Urin abgepreßt: 124 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.

9ʰ 08′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.

9ʰ 09′. 2 mg Adrenalin subkutan.

10ʰ 11′. Blutentnahme: 0,26 % Zucker.

11ʰ 10′. Urin abgepreßt: 72 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,5 %; in 72 ccm 1,08 g Zucker.

11ʰ 11′. Blutentnahme: 0,294 % Zucker.

12ʰ 09′. » 0,345 » »

12ʰ 40′. Urin abgepreßt: 51 ccm; Zucker: +; Pol.: 4,2 %; in 51 ccm 2,14 g Zucker.

1ʰ 06′. Blutentnahme: 0,413 % Zucker.

4ʰ 00′. » 0,163 » »

4ʰ 00′. Urin abgepreßt: 20 ccm; Zucker +; Pol.: 7,3 %; in 20 ccm 1,46 g Zucker.

Bis nächsten Morgen 118 ccm Harn; Zucker: ⊖.

Gesamtausscheidung: 4,68 g Zucker.

Ab 24. I. 1920. Trockenfutter (trockenes Brot).

26. I. 1920. 110 ccm Harn.

27. I. 1920. 37 ccm Harn (Hafer und trockenes Brot).

28. I. 1920. 1 ccm Harn.

29. I. 1920. 11ʰ 00′ morgens 14 ccm Harn abgepreßt.

30. I. 1920. 8ʰ 45′. 19 ccm Harn abgepreßt; Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.

8ʰ 50′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.

8ʰ 54′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9ʰ 58′. Blutentnahme: 0,298 % Zucker.

10ʰ 55′. Urin abgepreßt: 5,5 ccm; Zucker: +; Pol.: 7,5 %; in 5,5 ccm 0,41 g Zucker.

10ʰ 58′. Blutentnahme: 0,313 % Zucker.

11ʰ 54′. » 0,333 » »

12ʰ 25′. Urin abgepreßt: 9 ccm; Zucker: +; Pol.: 12,2 %; in 9 ccm 1,1 g Zucker.

1ʰ 03′. Blutentnahme: 0,293 % Zucker.

2ʰ 10′. » 0,143 » »

3ʰ 50′. Urin abgepreßt: 5 ccm; Zucker: +; Pol.: 5,2 %; in 5 ccm 0,26 g Zucker.

4ʰ 05′. Blutentnahme: 0,08 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 1,77 g Zucker.

31. I. 1920. 8ʰ 45′. Urin abgepreßt: 10 ccm; Zucker: ⊖; Spur Albumen.

8ʰ 50′. Blutentnahme: 0,085 % Zucker.

8ʰ 57′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9ʰ 58′. Blutentnahme: 0,25 % Zucker.

10ʰ 55′. Urin abgepreßt: 5 ccm; Zucker: +; Pol.: 3 %; in 5 ccm 0,15 g Zucker.

10ʰ 57′. Blutentnahme: 0,35 % Zucker.

12^h 00′. Blutentnahme; 0,285 % Zucker.

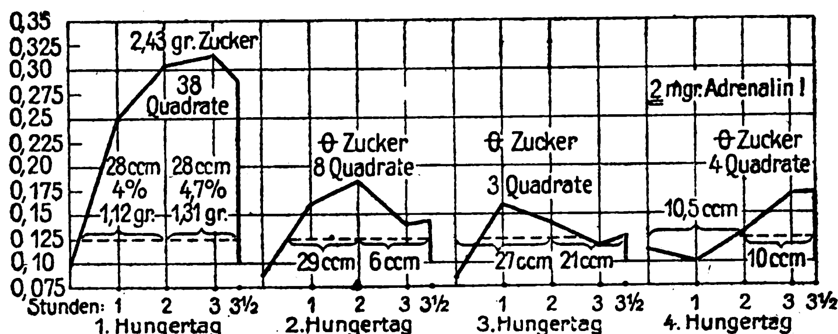
12^h 25′. Urin abgepreßt: 3 ccm; Zucker: +; Pol.: 9,6 %; in 3 ccm 0,288 g Zucker.

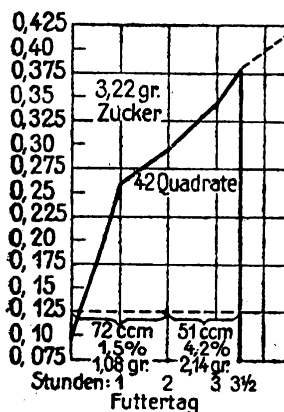
1^h 00′. Blutentnahme: 0,289 % Zucker.

3^h 05′. » 0,092 » »

4^h 00′. Urin abgepreßt: 3,5 ccm; Zucker +; Pol.: 1,8 %; in 3,5 ccm 0,063 g Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,5 g Zucker.





Kurve 2.

Am 1. Hungertag — das Tier war am Abend vorher zum letzten Male gefüttert — sieht man zunächst die übliche Kurve mit starker Zuckerausscheidung im Harn, aber bereits am 2. Hungertag tritt keine Glykosurie mehr auf. Der Grund ist aber nicht etwa in einer Dichtung der Niere gegen Zucker zu suchen, sondern darin, daß der Blutzucker nur eine mäßige Steigerung auf die Injektion von Adrenalin zeigt, die die Schwelle, bei der Zucker im Harn erscheint, überhaupt nicht erreicht. Am 3. Hungertag tritt aus demselben Grunde keine Glykosurie ein. Am 4. Hungertag wurden 2 mg Adrenalin injiziert, aber auch mit dieser doppelten Dosis gelang es nicht, den Blutzuckerspiegel über 0,176 % (dieser höchste Wert fiel auf die 5. Stunde

nach der Injektion und ist daher auf der Kurve nicht ersichtlich) zu heben.

Um nun zu sehen, ob wirklich eine Immunität gegen die zuckertreibende Kraft des Adrenalins eingetreten war oder ob nur der Bestand der Kohlehydratdepots derartig gering war, daß die Adrenalinwirkung ohne Folgen auf die Zuckermobilisierung bleiben mußte, wurde das Tier nachmittags reichlich gefüttert, um am nächsten Tage nochmals eingespritzt zu werden. Der Erfolg war ein eklatanter: Auf die Dosis von 2 mg, auf die am Tage vorher nur eine geringe Steigerung eingetreten war, erfolgte ein mächtiger Anstieg bis zu 0,413% (nach Ablauf der 5. Stunde) mit einer Gesamtausscheidung von 3,22 g Zucker im Harn. Offenbar hatte das Kaninchen schon am 2. Hungertag seine Kohlehydratdepots fast erschöpft und war nicht in der Lage, auf den Adrenalinreiz mit starker Zuckerausschüttung zu antworten, da ihm die hierzu nötigen Glykogenmengen fehlten.

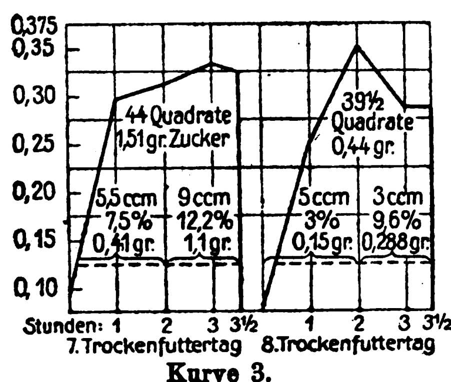
Daß der Glykogenreichtum von starkem Einfluß auf Hyperglykämie und Glykosurie ist, war schon länger bekannt und von mehreren Autoren beschrieben, so von Velich (16), Blum (17), Herter und Wakeman (18), Straub und Ritzmann (a. a. O.). Ebenso ist bekannt, daß Adrenalin das Glykogen in Leber und Muskeln zum Schwinden bringt.

Bierry und Gatin-Gruzewska (19) fanden bei Tieren, die 1 Tag vor dem Versuch gehungert hatten und 36 Stunden nach der Injektion von Adrenalin getötet waren, Leber und Muskeln völlig glykogenfrei. Drummond und Noël Paton (20) stellten bei akuter Adrenalinvergiftung eine Verminderung des Glykogens fest, verbunden mit degenerativen Prozessen in den Zellen der zentralen Zone der Lobuli. Agadschanianz (21) fand die Muskeln völlig glykogenfrei, in zwei Fällen ebenso die Leber, in zwei weiteren Versuchen enthielt die letztere noch deutliche Mengen. Erlandsen (22) spricht die Vermutung aus, daß zwischen Glykogenmenge und der ausgeschiedenen Zuckermenge eine Beziehung bestehe. Bei Erschöpfung der Glykogendepots in der Leber bemerkte er bei Adrenalinvergiftung sogar eine ausgesprochene Hypoglykämie. Diese letztere habe auch ich in einem Versuch beobachtet (siehe Protokoll von Versuch 4b).

Um nun den Einfluß der Diurese näher zu untersuchen, wurde das Tier in Versuch 2 auf Trockenfutter gebracht (Hafer und trockenes Brot). Nachdem es diese Kost 6 Tage erhalten hatte und die tägliche Harnmenge auf 10—15 ccm gesunken war, wurde wiederum Adrenalin injiziert mit dem Erfolg, daß die Blutzuckerkurve ähnlich der am 1. Hungertage ausfiel.

Die Diurese war gering, aber der Harn wies einen sehr hohen Prozentgehalt auf (bis zu 12,2%). Daß trotzdem in der Gesamtmenge

nicht soviel Zucker wie am 1. Hungertage (vgl. Kurve 2) ausgeschieden wurde, liegt daran, daß dem Tier nicht mehr das nötige Wasser als Ausschwemmungsflüssigkeit zur Verfügung stand. Am folgenden Tage ergaben sich bei erneuter Adrenalinzufuhr die gleichen Verhältnisse, die Diurese war noch geringer und daher auch die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers.



Kurve 3.

Betrachten wir nun den folgenden Versuch, so sehen wir wieder ein Kaninchen, das während der 5 Hungertage auf Adrenalininjektion fast völlig gleichmäßig reagierte:

Versuch 3.

Kaninchen, 2620 g Gewicht.

5. II. 1920. 1. Hungertag. 8^h 00′. Urin abgepreßt, frei von Zucker.

8^h 30′. Blutentnahme: 0,115 % Zucker.

8^h 31′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 31′. Blutentnahme: 0,287 % Zucker.

10^h 30′. Urin abgepreßt: 142 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,1 %; in 142 ccm 1,56 g Zucker.

10^h 35′. Blutentnahme: 0,395 % Zucker.

11^h 28′. » 0,366 » »

12^h 30′. Urin abgepreßt: 58 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,5 %; in 58 ccm 1,45 g Zucker.

12^h 36′. Blutentnahme: 0,266 % Zucker.

1^h 09′. » 0,283 » »

3^h 30′. Urin abgepreßt: 6 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,5 %; in 6 ccm 0,09 g Zucker.

4^h 00′. Blutentnahme: 0,124 % Zucker.

Abends 6^h 40′. 100 ccm Wasser mit Schlundsonde.

Gesamtausscheidung: 3,1 g Zucker.

6. II. 1920. 2. Hungertag. 8^h 35′. Urin abgepreßt: 41 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: Spur.

8^h 38′. Blutentnahme: 0,121 % Zucker.

8^h 40′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 46′. Blutentnahme: 0,297% Zucker.

10^h 40′. Urin abgepreßt: 46 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,4%; in 46 ccm 0,184 g Zucker.

10^h 41′. Blutentnahme: 0,344% Zucker.

11^h 41′. » 0,378 » »

12^h 40′. Urin abgepreßt: 18 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,65%; in 18 ccm 0,477 g Zucker.

12^h 42′. Blutentnahme: 0,327% Zucker.

3^h 25′. » 0,17 » »

3^h 45′. Urin abgepreßt: 10 ccm; Zucker: +; Pol.: 1%; in 10 ccm 0,1 g Zucker.

4^h 30′. 80 ccm Wasser mit Schlundsunde.

Gesamtausscheidung: 0,761 g Zucker.

7. II. 1920. 3. Hungertag. 7^h 45′. Urin abgepreßt: 58 ccm; Zucker: ⊖.

8^h 05′. Blutentnahme: 0,13% Zucker.

8^h 10′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 10′. Blutentnahme: 0,305% Zucker.

10^h 10′. Urin abgepreßt: 19,5 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,8%; in 19,5 ccm 0,546 g Zucker.

10^h 12′. Blutentnahme: 0,32% Zucker.

11^h 15′. » 0,36 » »

12^h 10′. Urin abgepreßt: 18 ccm; Zucker: +; Pol.: 4,8%; in 18 ccm 0,866 g Zucker.

12^h 12′. Blutentnahme: 0,319% Zucker.

1^h 00′. » 0,291 » »

2^h 30′. » 0,233 » »

3^h 00′. Urin abgepreßt: 12,5 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,85%; in 12,5 ccm 0,1 g Zucker.

3^h 10′. 80 ccm Wasser mit Schlundsonde.

Gesamtausscheidung: 1,512 g Zucker.

8. II. 1920. 4. Hungertag. 8^h 00′. Urin abgepreßt: 58 ccm; Zucker: ⊖.

10^h 00′. 1 mg Adrenalin subkutan.

12^h 15′. Blutentnahme: 0,294% Zucker.

8^h 00′ abends. 80 ccm Wasser mit Schlundsonde.

9. II. 1920. 5. Hungertag. Gesamturin seit gestern mit Abpressen (heute früh 9^h 00′) 228 ccm; Zucker: ⊖. Gewicht 1860 g.

10^h 30′. Blutentnahme: 0,13% Zucker.

10^h 45′. 1 mg Adrenalin subkutan.

11^h 45′. Blutentnahme: 0,247% Zucker.

12^h 45′. » 0,40 » »

12^h 45′. Urin abgepreßt: 50 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,65%; in 50 ccm 0,825 g Zucker.

2^h 05′. Blutentnahme: 0,338% Zucker.

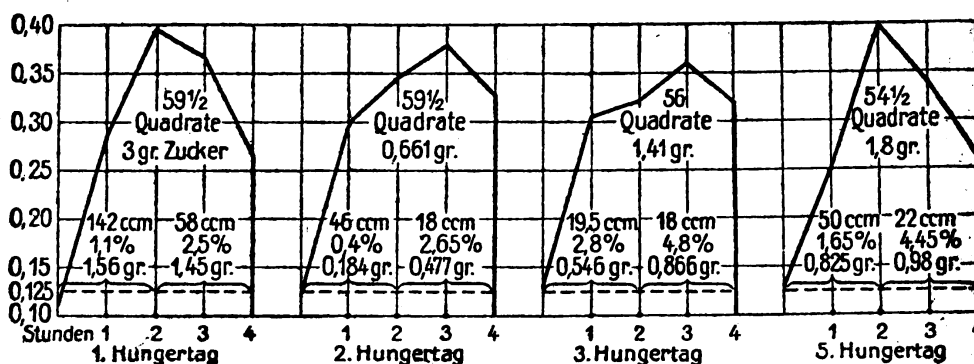
2^h 50′. Urin abgepreßt: 22 ccm; Zucker: +; Pol.: 4,45%; in 22 ccm 0,979 g Zucker.

2^h 58′. Blutentnahme: 0,267 % Zucker.

5^h 40′. Urin abgepreßt: 16 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,85 %; in 16 ccm 0,136 g Zucker.

5^h 42′. Blutentnahme: 0,21 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 1,94 g Zucker.



Kurve 4.

Zur Erzielung guter Diurese war von Anfang an Wasser mit der Schlundsonde gegeben worden, diesmal aber nicht während der Adrenalinwirkung selbst, sondern immer am Abend vorher. Wir sehen auch hier wieder einen starken Unterschied zwischen der am 1. und 2. Hungertag ausgeschiedenen Gesamtmenge an Zucker trotz gleicher Anzahl der Blutzuckerquadrate, und zwar infolge der Unterschiede in der Diurese (3 g Harnzucker bei 200 ccm Harn gegen 0,66 g bei 64 ccm). Warum der 3. Hungertag mit seiner ziemlich erheblichen Zuckerausscheidung trotz verhältnismäßig geringer Diurese etwas aus der Reihe fällt, kann ich nicht erklären, möglicherweise liegt irgendwelcher Versuchsfehler vor. Am 4. Hungertag war aus äußeren Gründen nicht wie sonst eine Blutzuckerkurve ermittelt, sondern es war nur eine Bestimmung 2¼ Stunden nach der Injektion des Adrenalins ausgeführt worden. Dieselbe ergab den Wert von 0,294 %. Trotzdem war in dem Gesamturin vom nächsten Morgen von 228 ccm kein Zucker nachweisbar. Auf diesen Befund werden wir am Schluß der Arbeit noch zurückkommen, da es ja scheinen könnte, als ob hier ein Fall von Nierendichtung im Sinne Pollaks vorliege. Am nächsten Tage aber schied das Kaninchen bei guter Diurese wieder erhebliche Zuckermengen aus. Daß dieselben größer waren als am 2. Hungertag trotz der nur um ein weniges größeren Harnmenge, dürfte wohl in dem besonders steilen Anstieg seine Erklärung finden.

Bei Versuch 4 lag ein sehr fettes Tier vor.

Versuch 4a.

♂ Kaninchen. Gewicht 2900 g.
10. II. 1920. 8^h 25′. Urin abgepreßt; Zucker: ⊖.
8^h 28′. Blutentnahme: 0,13 % Zucker.
8^h 29′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 30′. Blutentnahme: 0,31 % Zucker.
10^h 30′. Urin abgepreßt: 134 ccm; Zucker +; Pol.: 1,65 %; in 134 ccm 2,21 g Zucker.
10^h 31′. Blutentnahme: 0,356 % Zucker.
11^h 29′. » 0,293 » »
12^h 29′. Urin abgepreßt: 36 ccm; Zucker: +; Pol.: 5,75 %; in 36 ccm 2,07 g Zucker.
12^h 30′. Blutentnahme: 0,231 % Zucker.
2^h 10′. » 0,093 » »
3^h 05′. Urin abgepreßt: 13 ccm; Zucker: +; Pol.: 3,1 %; in 13 ccm 0,403 g Zucker.
3^h 08′. Blutentnahme: 0,11 % Zucker.
Gesamtausscheidung: 4,61 g Zucker.

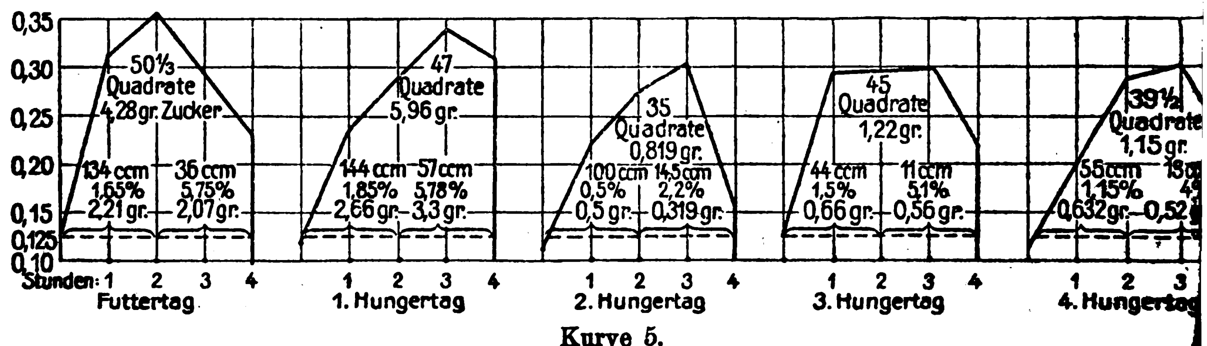
11. II. 1920. 1. Hungertag. 8^h 25′. Urin abgepreßt: 234 ccm; Zucker: ⊖.
8^h 28′. Blutentnahme: 0,12 % Zucker.
8^h 29′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 29′. Blutentnahme: 0,233 % Zucker.
10^h 29′. » 0,29 » »
10^h 30′. Urin abgepreßt: 144 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,85 %; in 144 ccm 2,66 g Zucker.
11^h 29′. Blutentnahme: 0,34 % Zucker.
12^h 29′. » 0,31 » »
12^h 30′. Urin abgepreßt: 57 ccm; Zucker: +; Pol.: 5,78 %; in 57 ccm 3,3 g Zucker.
2^h 05′. Blutentnahme: 0,137 % Zucker.
3^h 10′. » 0,085 » »
3^h 20′. Urin abgepreßt: 11 ccm; Zucker: +; Pol.: 3,1 %; in 11 ccm 0,341 g Zucker.
6^h 00′ abends. 80 ccm Wasser mit Schlundsonde.
Gesamtausscheidung: 6,3 g Zucker.

12. II. 1920. 2. Hungertag. 8^h 25′. Urin abgepreßt: 53 ccm; Zucker: ⊖; Spur Albumen.
8^h 28′. Blutentnahme: 0,108 % Zucker.
8^h 29′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 30′. Blutentnahme: 0,22 % Zucker.
10^h 29. Urin abgepreßt: 100 ccm; Zucker: +; Pol: 0,5 %; in 100 ccm 0,5 g Zucker.
10^h 30′. Blutentnahme: 0,275 % Zucker.
11^h 29′. » 0,304 » »
12^h 28′. Urin abgepreßt: 14,5 ccm; Zucker +; Pol: 2,2 %; in 14,5 ccm 0,319 g Zucker.

12^h 31′. Blutentnahme: 0,16 % Zucker.
2^h 00′. » 0,106 » »
3^h 35′. » 0,118 » »
5^h 00′. Urin abgepreßt: 13 ccm; Zucker: ⊖.
Gesamtausscheidung: 0,819 g Zucker.

13. II. 1920. 3. Hungertag. Gewicht 2440 g. 8^h 30′. Urin abgepreßt: 38 ccm; Zucker: ⊖; Spur Albumen.
8^h 34′. Blutentnahme: 0,13 % Zucker.
8^h 35′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 35′. Blutentnahme: 0,293 % Zucker.
10^h 34′. Urin abgepreßt: 44 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,5 %; in 44 ccm 0,66 g Zucker.
10^h 35′. Blutentnahme: 0,295 % Zucker.
11^h 38′. » 0,298 » »
12^h 35′. Urin abgepreßt: 11 ccm; Zucker: +; Pol.: 5,1 %; in 11 ccm 0,561 g Zucker.
2^h 00′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.
3^h 15′. » 0,11 » »
3^h 20′. Urin abgepreßt: 3 ccm; Zucker: +; Pol.: 1 %; in 3 ccm 0,03 g Zucker.
6^h 30′ abends. 80 ccm Wasser mit Schlundsonde.
Gesamtausscheidung: 1,251 g Zucker.

14. II. 1920. 4. Hungertag. 8^h 35′. Urin abgepreßt: 41 ccm; Zucker: ⊖.
8^h 35′. Blutentnahme: 0,114 % Zucker.
8^h 38′. 1 mg Adrenalin subkutan.
10^h 37′. Urin abgepreßt: 55 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,15 %; in 55 ccm 0,632 g Zucker.
10^h 40′. Blutentnahme: 0,29 % Zucker.
11^h 40′. » 0,304 » »
12^h 32′. Urin abgepreßt: 13 ccm; Zucker: +; Pol.: 4 %; in 13 ccm 0,52 g Zucker.
12^h 40′. Blutentnahme: 0,233 % Zucker.
2^h 20′. » 0,128 » »
3^h 20′. Urin abgepreßt: 4 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,7 %; in 4 ccm 0,028 g Zucker.
Gesamtausscheidung: 1,18 g Zucker.



Kurve 5.

Die Zuckerkurve vom 1. Hungertag unterscheidet sich nicht wesentlich von der des letzten Futtertags, die ausgeschiedene Zuckermenge ist jedoch etwas größer am 1. Hungertag, da die Diurese ein wenig stärker ist. Die nächsten Tage weisen eine Abnahme der Quadratzahl der Blutzuckerkurven auf und dementsprechend eine bedeutende Verminderung der Glykosurie. Auch bei diesem Versuch sieht man wieder die Proportionalität zwischen Anzahl der Blutzuckerquadrate und ausgeschiedener Zuckermenge.

Da nun das Kaninchen nicht zur »Zuckerdichtigkeit« zu bringen war, mit anderen Worten, da es auf die Adrenalininjektionen täglich mit derselben Steigerung seines Blutzuckerspiegels reagierte, wurde versucht, es durch leichte Unterernährung während einiger Tage zum teilweisen Verlust seiner Glykogendepots zu bringen. Durch diese Versuchsanordnung mußte der Einfluß des Glykogens auf die Hyperglykämie erhellen. Das Tier wurde also für 8 Tage auf schmale Kost gesetzt (200 g Rüben täglich). Eine Gewichtsabnahme trat zwar während dieser Tage nicht ein, doch dürfte dies zum Teil dadurch bedingt sein, daß das Tier seine Wasserdepots ergänzte und es trotz Verlust von Körpersubstanz sein Gewicht beibehielt.

Versuch 4b.

♂ Kaninchen. Gewicht 2650 g. Vom 16. II.—23. II. täglich 200 g Rüben.

23. 2. 1920. 1. Hungertag. 8^h 00′. Urin abgepreßt; Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.

8^h 05′. Blutentnahme: 0,11 % Zucker.
8^h 09′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 12′. Blutentnahme: 0,35 % Zucker.
10^h 09′. » 0,341 » »
10^h 10′. Urin abgepreßt: 220 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,9 %; in 220 ccm 1,98 g Zucker.
11^h 09′. Blutentnahme: 0,407 % Zucker.
12^h 10′. Urin abgepreßt: 67 ccm; Zucker: +; Pol.: 5,1 %; in 67 ccm 3,417 g Zucker.
12^h 15′. Blutentnahme: 0,283 % Zucker.
1^h 05′. » 0,21 » »
3^h 05′. Urin abgepreßt: 6 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,7 %; in 6 ccm 0,162 g Zucker.
4^h 06′. Blutentnahme: 0,096 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 5,56 g Zucker.

24. II. 1920. 2. Hungertag. 7^h 55′. Urin abgepreßt: 41 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: Spur.

8^h 00′. Blutentnahme: 0,13 % Zucker.
8^h 05′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9h 07′. Blutentnahme: 0,226 % Zucker.

10h 08′. Urin abgepreßt: 60 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,52 %; in 60 ccm 0,312 g Zucker.

10h 10′. Blutentnahme: 0,29 % Zucker.

11h 06′. » 0,304 » »

12h 10′. Urin abgepreßt: 6,5 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,85 %; in 6,5 ccm 0,185 g Zucker.

12h 12′. Blutentnahme: 0,20 % Zucker.

1h 03′. » 0,154 » »

2h 15′. » 0,123 » »

3h 05′. Urin abgepreßt: 10 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,3 %; in 10 ccm 0,13 g Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,627 g Zucker.

25. II. 1920. 3. Hungertag. 8h 00′. Urin abgepreßt: 35 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: Spur. Gewicht 2140 g.

8h 05′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.

8h 12′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9h 13′. Blutentnahme: 0,159 % Zucker.

10h 12′. Urin abgepreßt: 11,5 ccm; Spur: Reduktion.

10h 17′. Blutentnahme: 0,24 % Zucker.

11h 11′. » 0,24 » »

12h 12′. » 0,227 » »

12h 12′. Urin abgepreßt: 14 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,8 %; in 14 ccm 0,252 g Zucker.

1h 04′. Blutentnahme: 0,197 % Zucker.

3h 00′. Urin abgepreßt: 6 ccm; Zucker: + (0,75 % Bang).

3h 45′. Blutentnahme: 0,085 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,25—0,28 g Zucker.

26. II. 1920. 4. Hungertag. 7h 50′. Urin abgepreßt: 40 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: Spur.

7h 58′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.

8h 00′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9h 05′. Blutentnahme: 0,195 % Zucker.

10h 00′. Urin abgepreßt: 10,5 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,5 %; in 10,5 ccm 0,26 g Zucker.

10h 02′. Blutentnahme: 0,213 % Zucker.

11h 02′. » 0,253 » »

12h 00′. Urin abgepreßt: 10 ccm; Zucker: +; Pol.: 4,5 %; in 10 ccm 0,45 g Zucker.

12h 03′. Blutentnahme: 0,254 % Zucker.

1h 00′. » 0,145 » »

3h 45′. » 0,092 » »

3h 45′. Urin abgepreßt: 14 ccm; Zucker: +; Pol.: 1 %; in 14 ccm 0,14 g Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,85 g Zucker.

27. II. 1920. 5. Hungertag. Gewicht 1900 g. 7ʰ 50′. Urin abgepreßt: 50 ccm; Zucker: θ; Albumen: θ.

8ʰ 00′. Blutentnahme: 0,083 % Zucker.

8ʰ 05′. 1 mg Adrenalin subkutan.

55 ccm Wasser mit Schlundsonde.

9ʰ 15′. Blutentnahme: 0,16 % Zucker.

10ʰ 05′. Urin abgepreßt: 24 ccm; Spur: Reduktion.

10ʰ 08′. Blutentnahme: 0,20 % Zucker.

11ʰ 05′. Blutentnahme: 0,26 % Zucker.

12ʰ 05′. Blutentnahme: 0,24 % Zucker.

12ʰ 05′. Urin abgepreßt: 16 ccm; Zucker: Nach Trommer 0,5 %; Reduktion nach Bang.

1ʰ 05′. Blutentnahme: 0,126 % Zucker.

3ʰ 10′. Urin abgepreßt: 13 ccm; Zucker: Nach Trommer 0,3 %; Reduktion nach Bang.

3ʰ 20′. Blutentnahme: 0,118 % Zucker.

Gesamtausscheidung: Spuren Zucker.

28. II. 1920. 6. Hungertag. 8ʰ 00′. Urin abgepreßt: 64 ccm; Zucker: θ; Albumen: Spur.

8ʰ 02′. Blutentnahme: 0,09 % Zucker.

8ʰ 05′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9ʰ 10′. Blutentnahme: 0,14 % Zucker.

10ʰ 05′. Urin abgepreßt: 21,5 ccm; Zucker: θ.

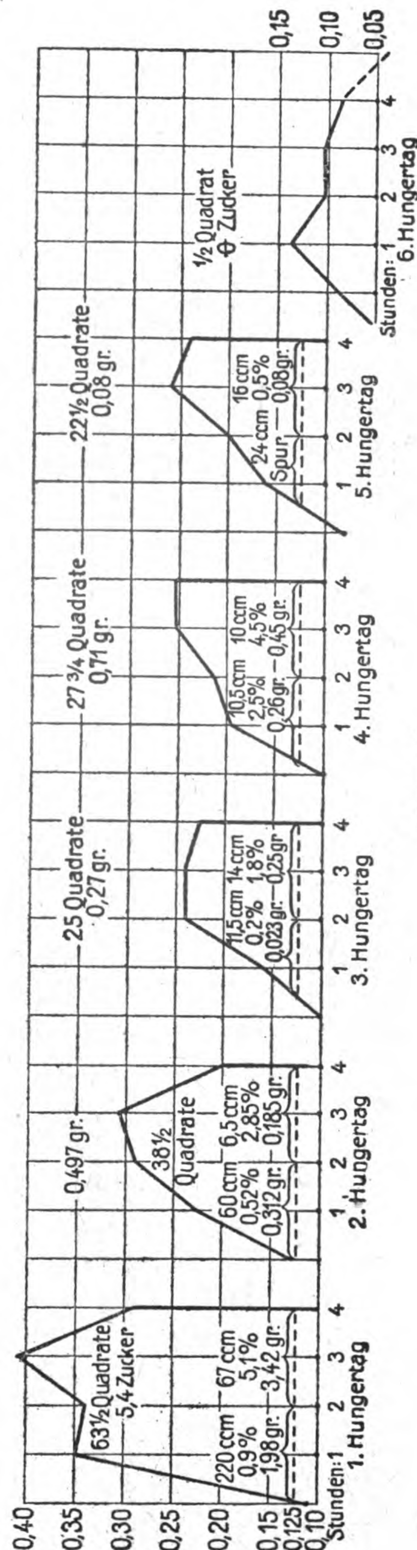
10ʰ 08′. Blutentnahme: 0,105 % Zucker.

11ʰ 05′. Blutentnahme: 0,105 % Zucker.

12ʰ 05′. Urin abgepreßt: 11,5 ccm; Zucker: θ.

12ʰ 05′. Blutentnahme: 0,088 % Zucker.

1ʰ 05′. Blutentnahme: 0,067 % Zucker.



Kurve 6.

3^h 00′. Urin abgepreßt: 8 ccm; Zucker: ⊖.
3^h 55′. Blutentnahme: 0,04 % Zucker.
Gesamtausscheidung: ⊖ Zucker.

Am 1. Hungertag war die Blutzuckersteigerung eine sehr große, aber auch die Diurese war sehr hoch (287 ccm), was für die oben ausgesprochene Vermutung spricht, daß das Tier zunächst seine Wasserdepots ergänzt hat. Am folgenden Tag stieg der Zuckerspiegel schon bedeutend weniger an, erreichte aber immer noch ungefähr die Höhe, die er vor dem Einsetzen der Unterernährung am 2.—4. Hungertag gehabt hatte (vgl. Kurve 5). Die nächsten Tage zeigen eine erhebliche Abnahme der Anzahl der Blutzuckerquadrate, wie man aus den Kurven gut ersehen kann, und dementsprechend ganz geringe Zuckerausscheidung. Eine Ausnahme bildet der 4. Hungertag, der mit seinem hochprozentigen Zuckerurin aus nicht angebbarem Grunde aus der Reihe fällt. Möglicherweise lag eine besonders schnelle Resorption des Adrenalins vor, mit ganz plötzlichem hohen Anstieg des Zuckerspiegels innerhalb der 1. Stunde, so daß das Maximum der Kurve nicht zutage getreten war, da die Blutentnahme erst nach Ablauf der 1. Stunde erfolgte. Auf jeden Fall ist der Unterschied zwischen den Zuckerkurven in Versuch 4a und b, d. h. vor dem Einsetzen der Unterernährung und nachher, deutlich (Maximum der Erhebung bei 0,24, 0,254, und 0,26 gegen 0,304, 0,298 und 0,304 %). Am 6. Hungertag reagierte das Tier sogar nur mit einer Steigerung auf 0,14 % nach Ablauf der 1. Stunde, von da an erfolgte ein langsames Absinken des Zuckerspiegels bis zu ausgesprochener Hypoglykämie (0,04 %). Am nächsten Morgen wurde es tot aufgefunden. Die Sektion ergab äußerste Abmagerung, keine Spur von Fett, auch das Gekröse völlig frei, sogar in der Orbita war kein Fett mehr vorhanden. Das Kaninchen hatte also seine Kohlehydrat- und Fettdepots vollkommen erschöpft; es konnte auf den Adrenalinreiz nur noch mit einer Spur von Zuckerausschüttung reagieren und im Anschluß daran seinen Zuckerspiegel nicht einmal mehr auf normaler Höhe halten.

Versuch 5 zeigt ein Kaninchen, dessen Verhalten eine Mittelstellung einnimmt im Vergleich zu dem Verhalten der Versuchstiere in Versuch 1 und 2.

Versuch 5.

♂ Kaninchen. Gewicht 2075 g.
16. II. 1920. 1. Hungertag. 8^h 30′. Urin abgepreßt. Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.
8^h 35′. Blutentnahme: 0,104 % Zucker.

8^h 38′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 39′. Blutentnahme: 0,286 % Zucker.
10^h 38′. Urin abgepreßt: 84 ccm; Zucker: +; Pol.: 1 %; in 84 ccm 0,84 g Zucker.
10^h 39′. Blutentnahme: 0,408 % Zucker.
11^h 37′. » 0,402 » »
12^h 38′. Urin abgepreßt: 63 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,95 %; in 63 ccm 1,23 g Zucker.
12^h 40′. Blutentnahme: 0,257 % Zucker.
1^h 40′. » 0,211 » »
3^h 30′. Urin abgepreßt: 77 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,4 %; in 77 ccm 0,308 g Zucker.
3^h 40′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 2,378 g Zucker.

17. II. 1920. 2. Hungertag. 8^h 30′. Urin abgepreßt: 73 ccm. Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.
8^h 35′. Blutentnahme: 0,10 % Zucker.
8^h 38′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 52′. Blutentnahme: 0,31 % Zucker.
10^h 38′. Urin abgepreßt: 40 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,55 %; in 40 ccm 0,22 g Zucker.
10^h 42′. Blutentnahme: 0,344 % Zucker.
11^h 40′. » 0,345 » »
12^h 38′. Urin abgepreßt: 10 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,5/₀; in 10 ccm 0,25 g Zucker.
12^h 45′. Blutentnahme: 0,182 % Zucker.
2^h 00′. » 0,117 » »
3^h 00′. » 0,08 » »
3^h 30′. Urin abgepreßt: 6 ccm; Spur Reduktion nach längerem Kochen.

Gesamtausscheidung: 0,47 g Zucker.

18. II. 1920. 3. Hungertag. 8^h 30′. Urin abgepreßt: 25 ccm Zucker: ⊖; Albumen: schwach +; Gewicht 1690 g.
8^h 38′. Blutentnahme: 0,089 % Zucker.
8^h 41′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 40′. Blutentnahme: 0,21 % Zucker.
10^h 40′. Urin abgepreßt: 7,5 ccm; Zucker: ⊖.
10^h 42′. Blutentnahme: 0,19 % Zucker.
11^h 43′. » 0,26 » »
12^h 40′. Urin abgepreßt: 5 ccm; Spur Reduktion.
12^h 45′. Blutentnahme: 0,23 % Zucker.
3^h 05′. » 0,083 » »
4^h 45′. Urin abgepreßt: 6,5 ccm; Spur Reduktion (0,47 % Bang).
5^h 30′. 50 ccm Wasser mit Schlundsonde.

Gesamtausscheidung: Spuren Zucker.

19. II. 1920. 4. Hungertag. 8^h 30′. Urin abgepreßt: 27,5 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: schwach +.

8^h 40′. Blutentnahme: 0,092% Zucker.
8^h 45′. 1 mg Adrenalin subkutan.
10^h 45′. Urin abgepreßt: 8,5 ccm; Spur Reduktion.
10^h 48′. Blutentnahme: 0,26% Zucker.
11^h 45′. » 0,25 » »
12^h 45′. Urin abgepreßt: 7 ccm; Zucker: 0,64%, Bang.
3^h 30′. » » 5 ccm; Zucker: 0,34%; Reduktion nach Bang.
6^h 15′. 50 ccm Wasser mit Schlundsonde.

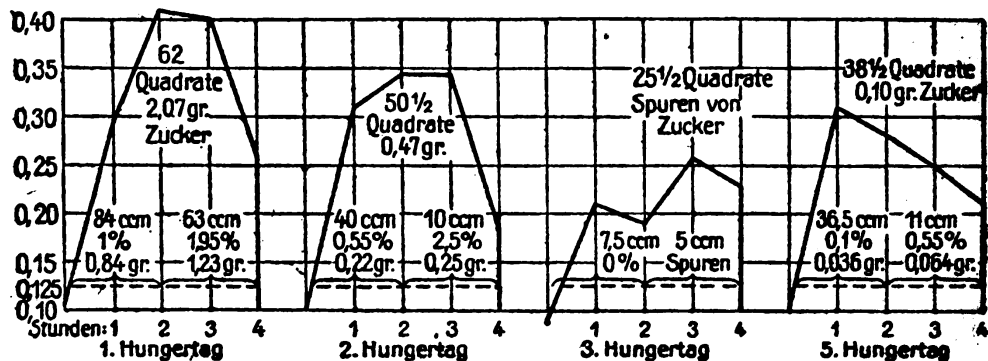
Gesamtausscheidung: Spuren Zucker.

20. II. 1920. 5. Hungertag. 8^h 30′. Urin abgepreßt: 32,5 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: ⊖.

8^h 35′. Blutentnahme: 0,10% Zucker.
8^h 40′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 00′. 50 ccm Wasser mit Schlundsonde.
9^h 45′. Blutentnahme: 0,31% Zucker.
10^h 40′. Urin abgepreßt: 36,5 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,12%; in 36,5 cmm 0,04 g Zucker.
10^h 44′. Blutentnahme: 0,28% Zucker.
11^h 42′. » 0,25 » »
12^h 40′. Urin abgepreßt: 11 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,55%; in 11 ccm 0,06 g Zucker.
12^h 43′. Blutentnahme: 0,21% Zucker.
3^h 05′. » 0,11 » »
3^h 30′. Urin abgepreßt: 6,5 ccm; Zucker: Spuren.

Gesamtausscheidung: etwa 0,1 g Zucker.

Auf den nun folgenden Kurven ist der 4. Hungertag weggelassen, da zwei Bestimmungen, darunter die wesentliche, um 11^h 45′, mißlangen.



Kurve 7.

Die Blutzuckersteigerung ist an den 2 ersten Hungertagen, an denen das Tier offenbar noch über reichliche Glykogenmengen zur

Mobilisierung verfügte, sehr hoch. Vom 3. Hungertag an läßt sie bedeutend nach, wie die Abnahme der Anzahl der Quadrate illustriert. Man erkennt auch wieder gut den Einfluß der Diurese, während am 1. Hungertag bei 62 Quadraten Flächeninhalt und 147 ccm Harn 2 g Zucker ausgeschieden werden, treten am folgenden Tage bei 50 Quadraten und 50 ccm Harn nur 0,47 g Zucker durch die Niere. Am 3. Tag kommt es in der ersten zweistündigen Periode überhaupt nicht zur Glykosurie, da der Blutzuckerspiegel nur gerade den Schwellenwert erreicht, in der nächsten Periode werden Spuren ausgeschieden. Da kein Wasser gegeben war, war allerdings die Diurese schlecht — nur 12,5 ccm in den ersten 2 Stunden. Um zu sehen, ob sich bei größerer Harnmenge eine Änderung der Zuckerkurve ergeben würde, erhielt das Tier am 5. Hungertag 50 ccm Wasser mit der Schlundsonde während des Versuchs. Der Erfolg war bei schnellem Anstieg des Blutzuckerspiegels (nach 1 Stunde 0,31%, von da an allmählicher Abfall) und einer Harnabsonderung von 47,5 ccm eine Zuckerausscheidung von etwas über 0,1 g.

Wir kommen nun zu dem letzten der mit Adrenalin angestellten Versuche, einem Kaninchen, das wieder (wie in Versuch 2) am 3. Hungertag keine Glykosurie mehr zeigte.

Versuch 6.

♀ Kaninchen. Gewicht 1920 g.

23. II. 1920. 1. Hungertag. 8^h 00′. Urin abgepreßt. Zucker: ⊖.

8^h 03′. Blutentnahme: 0,10% Zucker.

8^h 10′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 17′. Blutentnahme: 0,26% Zucker.

10^h 10′. Urin abgepreßt: 69 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,7%; in 69 ccm 0,483 g Zucker.

10^h 12′. Blutentnahme: 0,36% Zucker.

11^h 13′. » 0,30 » »

12^h 10′. Urin abgepreßt: 55 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,4%; in 55 ccm 0,77 g Zucker.

12^h 13′. Blutentnahme: 0,273% Zucker.

1^h 09′. » 0,215 » »

3^h 05′. Urin abgepreßt: 14 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,35%; in 14 ccm 0,049 g Zucker.

4^h 12′. Blutentnahme: 0,10% Zucker.

Gesamtausscheidung: 1,3 g Zucker.

24. II. 1920. 2. Hungertag. 7^h 55′. Urin abgepreßt: 42 ccm; Zucker: ⊖; Albumen: +.

8^h 00′. Blutentnahme: 0,10% Zucker.

8^h 05′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 10′. Blutentnahme: 0,258% Zucker.

10^h 05′. Blutentnahme: 0,367 % Zucker.

10^h 05′. Urin abgepreßt: 40 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,57 %; in 40 ccm 0,228 g Zucker.

11^h 12′. Blutentnahme: 0,359 % Zucker.

12^h 08′. » 0,287 » »

12^h 10′. Urin abgepreßt: 28 ccm; Zucker: +; Pol.: 2,4 %; in 28 ccm 0,672 g Zucker.

1^h 10′. Blutentnahme: 0,195 % Zucker.

2^h 18′. » 0,103 » »

3^h 05′. Urin abgepreßt: 4 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,7 %; in 4 ccm 0,028 g Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,928 g Zucker.

25. II. 1920. 3. Hungertag. 8^h 00′. Urin abgepreßt: 17,5 ccm; Zucker: θ; Albumen: +. Gewicht 1500 g.

8^h 08′. Blutentnahme: 0,083 % Zucker.

8^h 13′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 17′. Blutentnahme: 0,125 % Zucker.

10^h 12′. Urin abgepreßt: 11 ccm; Zucker: θ.

10^h 14′. Blutentnahme: 0,173 % Zucker.

11^h 14′. » 0,172 » »

12^h 09′. » 0,17 » »

12^h 10′. Urin abgepreßt. 5 ccm; Zucker: θ.

1^h 10′. Blutentnahme: 0,123 % Zucker.

3^h 00′. Urin abgepreßt: 4 ccm; Zucker: θ.

3^h 55′. Blutentnahme: 0,057 % Zucker.

Gesamtausscheidung: θ Zucker.

26. II. 1920. 4. Hungertag. 7^h 55′. Urin abgepreßt: 14 ccm (sehr konzentriert); Albumen: +; Zucker: θ.

8^h 02. Blutentnahme: 0,0896 % Zucker.

8^h 06′. 1 mg Adrenalin subkutan.

9^h 10′. Blutentnahme: 0,177 % Zucker.

10^h 05′. Urin abgepreßt: 8 ccm; Zucker: Spur Reduktion.

10^h 06′. Blutentnahme; 0,205 % Zucker.

11^h 07′. » 0,224 » »

12^h 05′. Urin abgepreßt: 4 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,7 %; Reduktion nach Bang.

12^h 08′. Blutentnahme: 0,174 % Zucker.

1^h 08′. » 0,10 » »

3^h 30′. Urin abgepreßt: 4 ccm; Zucker: θ.

3^h 55′. Blutentnahme: 0,084 % Zucker.

Gesamtausscheidung: Spuren Zucker.

27. II. 1920. 5. Hungertag. 8^h 00′. Urin abgepreßt: 21 ccm; Zucker: θ; Albumen: +.

8^h 05′. Blutentnahme: 0,081 % Zucker.

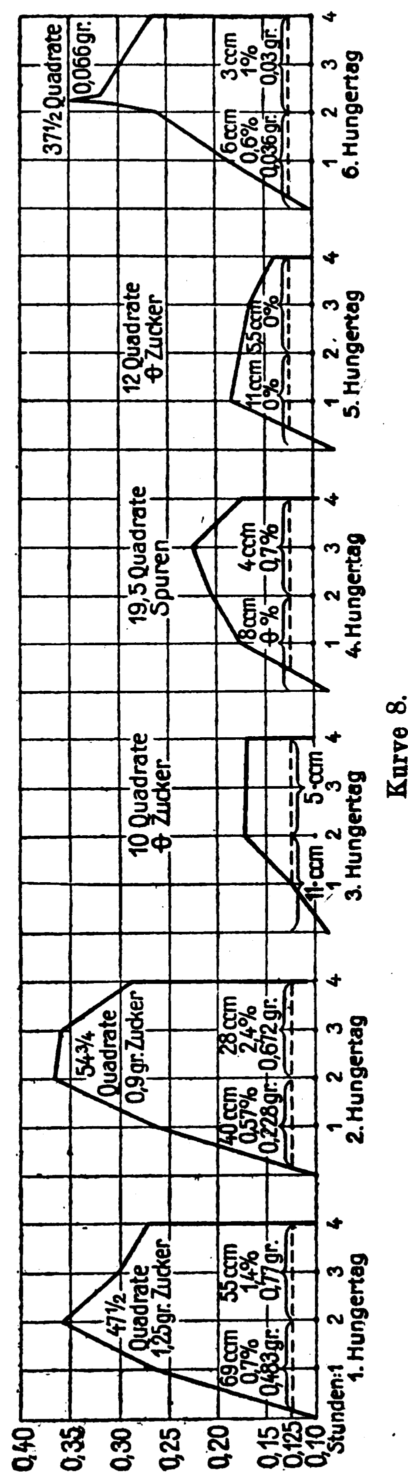
8^h 10′. 1 mg Adrenalin subkutan.

8^h 30′. 45 ccm Wasser mit Schlundsonde.

9^h 22′. Blutentnahme: 0,186 % Zucker.

10^{h} 10′. Urin abgepreßt: 11 ccm; Zucker: θ.
10^{h} 15′. Blutentnahme: 0,174 % Zucker.
11^{h} 10′. Blutentnahme: 0,166 % Zucker.
12^{h} 10′. Urin abgepreßt: 5,5 ccm; Zucker: θ.
12^{h} 12′. Blutentnahme: 0,141 % Zucker.
1^{h} 10′. Blutentnahme: 0,11 % Zucker.
3^{h} 10′. Urin abgepreßt: 4,5 ccm; Zucker: θ.
3^{h} 30′. Blutentnahme: 0,064 % Zucker.
Gesamtausscheidung: θ Zucker.

28. II. 1920. 6. Hungertag. 8^{h} 00′. Urin abgepreßt: 19 ccm; Zucker: θ; Albumen: +.
8^{h} 07′. Blutentnahme: 0,104 % Zucker.
8^{h} 12′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^{h} 15′. Blutentnahme: 0,186 % Zucker.
10^{h} 15′. Urin abgepreßt: 6 ccm; Zucker: Spur; 0,6 %; Reduktion Bang.
10^{h} 20′. Blutentnahme: 0,26 % Zucker.
10^{h} 21′. Aufgebunden und Carotis präpariert.
10^{h} 30′. Blutentnahme aus der Carotis.
Blut bei Beginn: 0,321 % Zucker.
Blut nach den ersten 10 ccm: 0,34 %.
Blut am Ende der Entnahme: 0,314 %.
Im ganzen 21 ccm entnommen.
10^{h} 35′. Abgebunden. Temp. 37,4°.
12^{h} 00′. Temp. 37,8°.
12^{h} 05′. Urin abgepreßt: 3 ccm; Zucker: +; 1 %; in 3 ccm 0,03 g Zucker.
12^{h} 10′. Blutentnahme aus der Ohrvene: 0,266 % Zucker.
1^{h} 10′. Blutentnahme aus der Ohrvene: 0,184 % Zucker.
3^{h} 00′. Urin abgepreßt: 5 ccm; Zucker: Spur.
4^{h} 07′. Blutentnahme aus der Ohrvene: 0,15 % Zucker.
Gesamtausscheidung: 0,03—0,04 g Zucker.



Kurve 8.

Es zeigt sich wieder dasselbe Bild. An den ersten 2 Hungertagen stehen dem Tier noch reichliche Mengen mobilisierbaren Glykogens zur Verfügung, es reagiert auf den Adrenalinreiz mit starker Hyperglykämie, aber wieder macht sich der Einfluß der Diurese geltend: Trotzdem am 2. Hungertag die Menge des über das Normale im Blut kreisenden Zuckers größer ist als am ersten, scheidet das Tier infolge geringerer Harnflut doch im ganzen weniger Zucker aus. Am 3. Tag erhebt sich der Blutzuckerspiegel nur bis zu 0,173% — infolgedessen fehlt die Glykosurie. Am folgenden Tage werden Spuren von Zucker ausgeschieden, da die Sekretionsschwelle ganz vorübergehend leicht überschritten wird. Der 5. Hungertag gleicht wieder dem 3.: höchster Blutzuckerwert 0,186% und kein Zucker im Harn, trotzdem während des Versuches dem Tier 45 ccm Wasser mit der Schlundsonde verabreicht waren, um bessere Diurese zu erzielen.

Die bisher mitgeteilten Versuche ließen sich mit der Deutung der Pollakschen Versuche nicht in Einklang bringen: Entweder trat keine Glykosurie auf, aber dann war auch der Blutzuckeranstieg so gering, daß er die Sekretionsschwelle nicht erreichte, oder die Hyperglykämie überschritt diese Schwelle, und es trat auch Zucker in den Harn über. Es lag nahe, zu untersuchen, ob nicht in der Methodik Pollaks Bedingungen vorlägen, die eine »Zuckerdichtigkeit« der Niere vortäuschen konnten. Ich vermutete diese in der von Pollak ausgeführten größeren Blutentnahme. Am folgenden Tage wurde daher das Kaninchen von Versuch 6 $2^1/_4$ Stunden nach der Adrenalininjektion aufgebunden, die Carotis ohne Narkose präpariert und 21 ccm aus ihr entnommen. Der Blutzucker (vor der Fesselung in einem Blutstropfen nach Bang bestimmt), der $10^h\,20'$ noch auf 0,26% gewesen war, stieg mit einem Schlag scharf an — $10^h\,30'$ wies das aus der Carotis entnommene Blut einen Zuckergehalt von 0,32%, nach den ersten 10 ccm sogar 0,34% auf —, zugleich trat in der $1^1/_2$ Stunden nachher abgepreßten äußerst geringen Urinportion von 3 ccm 1% Zucker auf. Die Hyperglykämie war aber durch die Blutentnahme und die dabei nötigen Maßnahmen nicht nur auf bedeutendere Höhe gestiegen, sondern war auch von längerer Dauer: Nachmittags $4^h\,00'$, zu einer Zeit, in der an den vorhergehenden Tagen immer bereits der normale Blutzuckerspiegel — zweimal sogar ein unter ihm liegender Wert — erreicht war, bestand immer noch eine leichte Hyperglykämie von 0,15%. Auffallend ist, daß das Tier, das am 3.—5. Hungertag keinen bzw. nur minimale Spuren von Zucker in den Harn ausgeschieden hatte, mit einer so hohen Hyperglykämie

auf den Aderlaß reagierte. Man könnte annehmen, daß letzterer einen stärkeren Reiz als das Adrenalin darstellt. Entweder spricht nun das an Glykogen verarmte Leberdepot auf diesen stärkeren Reiz noch an, oder es werden andere Kohlehydratdepots mobilisiert.

Wenden wir uns noch einigen weiteren Versuchen zu, die den Beweis erbringen sollen, daß sich die Steigerung des Blutzuckers durch den Aderlaß zur Adrenalinhyperglykämie addiert.

Versuch 14.

♂ Kaninchen (von Versuch 5). Gewicht 1850 g. Hungert seit 6. III.
8. III. 1920. 8^h 10′. Urin abgepreßt. Zucker: θ; Albumen: θ.
8^h 30′. Blutentnahme: 0,11 % Zucker.
8^h 32′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 32′. Blutentnahme: 0,297 % Zucker.
10^h 30′. Urin abgepreßt: 44 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,15 %; in 44 ccm 0,066 g Zucker.
10^h 33′. Blutentnahme: 0,361 % Zucker.
11^h 32′. » 0,357 » »
12^h 30′. Urin abgepreßt: 31 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,5 %; n 31 ccm 0,465 g Zucker.
12^h 32′. Blutentnahme: 0,344 % Zucker.
3^h 30′. » 0,175 » »
3^h 35′. Urin abgepreßt: 5 ccm; Zucker: Spur.
Gesamtausscheidung: 0,531 g Zucker.

9. III. 1920. 4. Hungertag. 7^h 55′. Urin abgepreßt: 18 ccm; Zucker: θ; Albumen: Spur.
7^h 58′. Blutentnahme: 0,092 % Zucker.
8^h 00′. 1 mg Adrenalin subkutan.
9^h 00′. Blutentnahme: 0,306 % Zucker.
10^h 00′. Urin abgepreßt: 12 ccm; Zucker: +; Pol.: 0,1 %; in 12 ccm 0,012 g Zucker.
10^h 03′. Blutentnahme: 0,338 % Zucker.
10^h 07′. Aufgebunden.
10^h 12′. Beginn der Präparation der Carotis.
10^h 17′. Ende.
10^h 18′. Beginn der Blutentnahme aus der Carotis.
Blut bei Beginn: 0,365 % Zucker.
Blut nach den ersten 10 ccm: 0,41 % Zucker.
Blut am Ende: 0,40 % Zucker.
Im ganzen 20 ccm entnommen.
10^h 25′. Ende der Operation.
10^h 30′. Abgebunden, Temp. 36,9°.
10^h 57′. Temp. 35,5°.
11^h 00′. Blutentnahme aus der Ohrvene: 0,44 % Zucker
11^h 40′. Temp. 36,4°.
12^h 00′. Blutentnahme: 0,357 % Zucker.

12 h 00′. Urin abgepreßt: 4 ccm; Zucker: +; Pol.: 1,1 %; in 4 ccm 0,044 g Zucker.

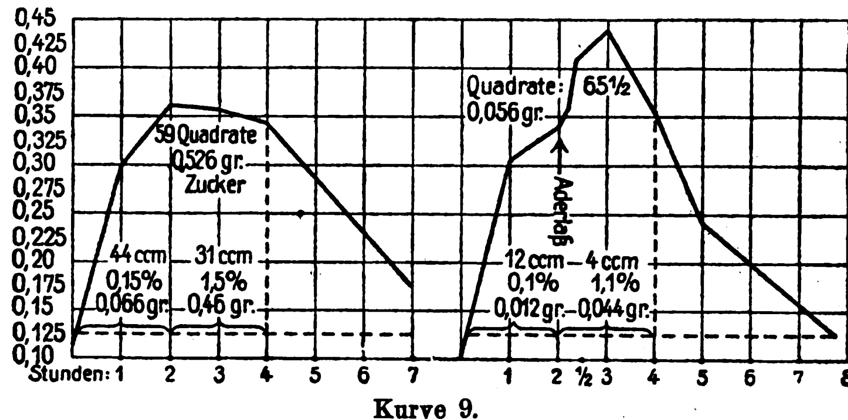
12 h 50′. Temp. 37,3°.

1 h 05′. Blutentnahme: 0,24 % Zucker.

3 h 45′. Urin abgepreßt: 7 ccm; Zucker: Spur.

3 h 45′. Blutentnahme: 0,128 % Zucker.

Gesamtausscheidung: 0,06 g Zucker.



Kurve 9.

Das Kaninchen von Versuch 5 hatte 2 Tage gehungert. Am 3. Hungertage wurde in der sonst geübten Art, d. h. durch Entnahme kleinster Blutproben, am ungefesselten Tier eine Blutzuckerkurve nach Adrenalininjektion gewonnen, um eine Vergleichskurve für den nächsten Tag zu erhalten, an dem $2^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung die Blutentnahme durch Aderlaß aus der Carotis vorgenommen wurde. Man erkennt wieder aus dem Vergleich in Kurve 9 sehr schön den rapiden Anstieg des Blutzuckerspiegels infolge der Operation und des Aderlasses. Betrachtet man die beiden Kurven, so möchte man sagen, die Aderlaßhyperglykämie setzt sich wie eine Mütze der Adrenalinhyperglykämie auf. Die im Anschluß an die Fesselung auftretende Temperatursenkung dürfte wohl auch noch zuckermobilisierend gewirkt haben. Dabei ist die Diurese äußerst gering, nur 4 ccm in den 2 Stunden von 10—12 Uhr mit einem Zuckergehalt von 1,1 %.

Ein weiterer, genau ebenso angestellter Versuch verlief im gleichen Sinne (vor der Freilegung der Carotis Blutzucker 0,358 %, Carotisblut bei der Entnahme 0,4 %, $^1/_2$ Stunde darauf 0,438 % im Ohrvenenblut, dabei starke Glykosurie).

Auch in einigen weiteren Versuchen, die ich hier nicht besonders wiedergebe, weil sie nichts Neues bringen, wurde immer wieder festgestellt, daß der Aderlaß und die hierbei nötigen Maßnahmen eine zum Teil recht erhebliche Hyperglykämie verursachen (Steigerung von 0,108 auf 0,138, von 0,10 auf 0,19 % und von 0,127 auf 0,22 %.

Glykosurie trat in keinem dieser Fälle auf). Dadurch wurden die Angaben von Hirsch und Reinbach (23) bestätigt. Diese fanden 12′ nach Fesselung in einem Versuch einen Anstieg des Blutzuckerspiegels von 0,13 auf 0,27 und 0,35%, in einem anderen erhöhte sich der Blutzucker 25′ nach der Fesselung von 0,12 auf 0,20%. Schlossen sie der Fesselung die Präparation der Carotis an, so erhielten sie Blutzuckerwerte von 0,29 bis 0,4%. Äthernarkose allein bewirkte ebenfalls recht erhebliche Hyperglykämie. Im Durchschnitt fanden sie erst bei einem Blutzuckergehalt von 0,27 bis 0,35% Zucker im Harn.

Auch Biberfeld (24) war es bei Untersuchung der Wirkung des Suprarenins auf die Harnsekretion aufgefallen, daß die sonst nach der Adrenalininjektion einsetzende starke Harnflut bei Tieren ausblieb, deren Blutdruck zugleich gemessen wurde. Auch die Glykosurie blieb in 4 von 5 Versuchen aus. Da Abkühlung und veränderte Lagerung ohne Einfluß auf die Diurese war, ist er der Meinung, daß die Operation das Zustandekommen der Diurese verhinderte. Jedenfalls ist es merkwürdig, daß durch diese Maßnahme die Sekretionsschwelle für Zucker so erheblich nach oben verschoben wird — möglicherweise liegen Änderungen des Blutdruckes oder in der Blutverteilung dabei vor. Durch Beeinträchtigung der Nierenfunktion, z. B. durch temporäre Unterbindung beider Nierenarterien, konnten Ellinger und Seelig (25) trotz hohen Blutzuckergehaltes die Glykosurie herabsetzen oder ganz zum Schwinden bringen. Zu denselben Ergebnissen wie Hirsch und Reinbach kam Morita (26) bei Untersuchungen am großhirnlosen Kaninchen.

Schlußfolgerungen.

Überblickt man die Versuchsergebnisse, so läßt sich zunächst in bezug auf die Reaktion der verschiedenen Versuchskaninchen dem Reiz der täglichen Adrenalininjektion gegenüber ein prinzipieller Unterschied feststellen: Manche Tiere zeigen täglich annähernd dieselbe Zuckerausschüttung, bei anderen tritt dagegen bereits am 2. oder 3. Hungertag nur noch eine geringe Hyperglykämie auf. Daß es sich bei letzteren nicht um eine gegen die Adrenalinwirkung gewonnene Immunität handelt, sondern daß die geringe Höhe der Blutzuckersteigerung durch Erschöpfung der Kohlehydratdepots verursacht ist, geht meines Erachtens klar aus Versuch 2 hervor. Dieser Deutung entspricht es, daß es in Versuch 4b gelang, ein Tier (Versuch 4a), das offenbar über besonders reiche Glykogendepots verfügte, und das infolgedessen auch noch am 4. Hungertage auf 1 mg Adrenalin Glykosurie zeigte, durch Verminderung dieser Depots infolge Unterernährung dazu zu bringen, daß seine Adrenalinhyperglykämie immer schwächer wurde und es am Schluß nicht einmal mehr seinen normalen Blutzuckerspiegel aufrecht erhalten konnte.

Mit Ausnahme von Versuch 3 und 4a weisen alle Tiere vom 1. oder 2. Hungertag an eine zum Teil sehr erhebliche Abnahme des Maximums der Erhebung des Blutzuckerspiegels durch teilweisen Verlust ihres mobilisierbaren Zuckers auf. Man kann also sagen: die in der Leber und den sonstigen Kohlehydratdepots vorhandenen Glykogenmengen sind maßgebend für den Grad der Hyperglykämie. Diese Tatsache dürfte wohl auch mit der Hauptgrund für die »individuellen Verschiedenheiten« der einzelnen Tiere sein.

Was die Form der einzelnen Kurven anbelangt, so läßt sich der verschieden schnelle Anstieg wohl dadurch erklären, daß die Resorptionsgeschwindigkeit nicht die gleiche ist. Denn bei subkutanen Injektionen spritzt man täglich an einer anderen Stelle ein und hat so keinerlei Gewähr dafür, daß immer die gleichen Bedingungen für die Resorption vorliegen. Straub und Ritzmann (a. a. O.) weisen darauf hin, daß bei der subkutanen Injektion im Vergleich zur intravenösen 80% des Giftes zerstört werden, ohne zur Wirkung gelangen zu können. Die intravenöse Injektion wäre deshalb an und für sich das einwandfreieste Verfahren, doch schließt sie den Nachteil starker Giftwirkung in sich, wenn man nicht in Form eines Einlaufs die Giftkonzentration sehr stark verdünnt. Zur Aufklärung des Zusammenhanges genügte jedoch die in meinen Versuchen geübte subkutane Injektion.

Was den Übertritt des Zuckers in den Harn betrifft, so liegt in meinen Versuchen die Schwelle hierfür bei 0,2%. Unter diesem Wert habe ich in keinem Falle Glykosurie eintreten sehen. Durch Verminderung der Diurese verschiebt sich diese Schwelle nicht nach oben, denn auch bei geringer Harnabsonderung ist der Urin nie ganz zuckerfrei, sobald der Blutzucker den Wert von 0,2% überschreitet. Quantitativ ist allerdings ein bedeutender Unterschied zu konstatieren: Bei schwächerer Diurese ist die ausgeschiedene Zuckermenge trotz gleicher Blutzuckerkurve bedeutend geringer, während bei gleicher Diurese und gleicher Anzahl der Blutzuckerquadrate auch die gleiche Höhe der Glykosurie erreicht wird. Das Wasser dürfte also hier im wesentlichen die Rolle der Ausschwemmungsflüssigkeit spielen.

Wenn ich alle von mir ermittelten Blutzuckerwerte für die ersten 4 Stunden der Adrenalinwirkung mit der Zuckerausscheidung in den Harn in dieser Periode vergleiche (über 40 Blutzuckerkurven), so möchte ich zum Schluß die Hauptpunkte noch einmal kurz hervorheben:

Dem Anwachsen der Blutzuckerflächen ist die ausgeschiedene Zuckermenge im allgemeinen proportional. Andererseits ist die Zucker-

ausscheidung auch abhängig von der Diurese: Je besser diese ist, um so größere absolute Mengen Zucker erscheinen im Harn. Man kann zwar auch öfters beobachten, daß bei geringerer Diurese ein an Zucker um so stärker konzentrierter Harn geliefert wird; doch ist die gute Wasserausscheidung in der Niere für die Ausschwemmung des Zuckers von Bedeutung. Von Einfluß scheint auch ferner die Steilheit des Anstiegs der Blutzuckerkurve, die Raschheit zu sein, mit der die Sekretionsschwelle der Niere überschritten wird. Zweifellos übt auch die absolute Höhe des Maximums einen erheblichen Einfluß auf den Grad der Glykosurie aus. Wird dieses Maximum verhältnismäßig schnell erreicht und sinkt der Blutzuckerspiegel im Anschluß daran wieder schnell ab, so schafft dies für die Zuckerausscheidung in der Niere gänzlich andere Bedingungen. Dann ist die Fläche der Blutzuckerquadrate die gleiche sowohl bei schnellem Anstieg und ebensolchem Absinken als auch bei allmählichem Anstieg und längerem Plateau der Kurve. Aber es ist klar, daß, je höher das Maximum liegt, um so intensiver der Organismus bestrebt sein muß, durch Ausschwemmung des vermehrten Blutzuckers seine normalen osmotischen Verhältnisse wieder herzustellen.

Was den Einfluß der Diurese anlangt, muß man die Größe der Tiere berücksichtigen. Bei einem Kaninchen von 3000 g bedeutet eine Harnmenge von beispielsweise 20 ccm eine schlechte Diurese, bei einem solchen von 2000 g kann man sie noch als mittelgut bezeichnen. Daher sind die einzelnen Werte nicht absolut miteinander vergleichbar, da man streng genommen bei jedem Tier entsprechend dem Gewicht eine Korrektur anbringen müßte. Noch auf einen Fehler, der sich leicht einschleichen kann, möchte ich hinweisen: Beim Abpressen der Tiere kann es sehr leicht vorkommen, daß noch geringe Harnmengen in der Blase zurückbleiben, die dann unter Umständen sowohl für die Diuresezahl als auch für die absolute Menge des ausgeschiedenen Harnzuckers von Bedeutung sein können, besonders, wenn, wie in den vorliegenden Versuchen, nur die beiden ersten Perioden der Adrenalinhyperglykämie berücksichtigt sind.

Wie sind auf Grund der hier mitgeteilten genaueren Verfolgung der Blutzuckerwerte die Pollakschen Versuche zu deuten? Da er noch nicht mit der Bangschen Methode arbeiten konnte, also größere Blutmengen entnehmen mußte, sind seine Ergebnisse durch die Aderlaßhyperglykämie bzw. durch die Folgen der Fesselung und Operation der Tiere beeinträchtigt. Seine Blutzuckerwerte sind hoch ausgefallen, weil sie nicht bloß durch die Adrenalininjektion, sondern auch durch den Aderlaß und die anderen Fehlerquellen beeinflußt waren. Da er trotz der hohen Blutzuckerwerte keine Glykosurie fand, schloß er auf »Nierendichtigkeit«. Nach meinen Befunden aber ist das Ver-

sagen der Zuckerausscheidung in den Harn unter diesen Umständen auf die Blutdrucksenkung nach Aderlaß[1]) und die allzu geringe Diurese zu beziehen. Dies dürfte die Zuckerfreiheit des Harns in den Versuchen Pollaks trotz der gerade unter den von ihm eingehaltenen Bedingungen hohen Blutzuckerwerte erklären. Dazu kommt, daß Pollak geringe Zuckermengen, die während einer kurzen Zeitdauer der von ihm festgestellten Hyperglykämie in den Harn übertraten, bei seiner Versuchsanordnung entgehen konnten, da er den Harn nicht nach Perioden von wenigen Stunden abgegrenzt untersuchte, sondern die 24stündige Menge.

Eine Dichtung der Nieren gegen Zucker tritt demnach nach täglichen Adrenalininjektionen nicht ein. Das Ausbleiben der Glykosurie in solchen Fällen ist vielmehr auf die Erschöpfung der Kohlehydratdepots zu beziehen. Die ausgeschiedenen Zuckermengen sind dem Grad der Hyperglykämie proportional und hängen sonst nur von der Stärke der Diurese ab.

Literatur.

1. v. Noorden, »Die Zuckerkrankheit«, 6. Aufl., 1912, S. 109. — 2. Neubauer, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 284. — 3. v. Fürth und Schwarz, Ebenda 1911, Bd. 31, S. 113. — 4. Wilenko, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 143. — 5. Pollak, Ebenda 1909, Bd. 61, S. 149. — 6. Paton, Journ. of physiol. 1903, Bd. 29, S. 286. — 7. Underhill und Closson, Americ. Journ. of physiol., Bd. 17, S. 42. — 8. Loeper und Crouzon, Arch. de Méd. exp. 1904, Bd. 16, S. 83. — 9. Pollak, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 415. — 10. Biberfeld, Ebenda 1917, Bd. 80, S. 164. — 11. Watermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 74, S. 273. — 12. v. Konschegg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 311. — 13. Straub, Münchener med. Wochenschr. 1909, S. 493. — 14. Ritzmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 231. — 15. Bang, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Bergmann, Wiesbaden, 1916. — 16. Velich, Virchows Archiv 1906, Bd. 184. — 17. Blum, Pflügers Archiv 1902, Bd. 90, S. 617. — 18. Herter und Wakeman, Virchows Archiv 1902, Bd. 169, S. 497. — 19. Bierry unn Gatin-Gruzewska, Compt. rend. de l'Acad. 1906, Bd. 142, S. 1165. — 20. Drumond und Noël, Paton, Journ. of physiol. 1904, Bd. 31, S. 92. — 21. Agadschanianz, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 2, S. 148. — 22. Erlandsen, Ebenda 1910, Bd. 24, S. 1. — 23. Hirsch und Reinbach, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1913, Bd. 87, S. 122. — 24. Biberfeld, Pflügers Archiv 1907, Bd. 119, S. 341. — 25. Ellinger und Seelig, Münchener med. Wochenschr. 1905, S. 499. — 26. Morita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 188.

1) Als Nebenbefund bei zu anderen Zwecken angestellten Versuchen fand Freund folgende Werte: Bei einem Kaninchen von 1800 g nach der Entnahme von 12 ccm Blut einen Druckabfall von 100 auf etwa 30 mm Hg, nach 10′ 68 mm Hg. Bei einem Kaninchen von 1000 g nach Entnahme von 12 ccm einen Druckabfall von 100 auf etwa 30 mm Hg, nach 8′ 40 mm Hg. Bei einem Kaninchen von 1250 g nach der Entnahme von 15 ccm einen Druckabfall von 90 auf 38 mm Hg, nach 8′ 58 mm Hg.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Zürich.

Zur Kenntnis der Chemie und Pharmakologie des Digitoxins und seiner Spaltungsprodukte.

Von

M. Cloetta.

Die nachstehenden Untersuchungen wurden ursprünglich unternommen in der Absicht, weiteren Aufschluß über die Veränderungen der Digitaliskörper im Organismus zu erhalten, also eine Fortsetzung meiner mit E. Fischer[1]) früher schon ausgeführten Experimente. Es ergab sich aber bald, daß ein Verständnis für die Schicksale dieser wirksamen Körper nur zu erwarten war, wenn wenigstens einige Anhaltspunkte über die Möglichkeiten chemischer Veränderungen der betreffenden Substanzen durch exakte chemische Experimente in vitro vorausgegangen waren. Allerdings liegen ja in den Kilianischen Mitteilungen schon eine Reihe wertvoller Angaben nach dieser Richtung hin vor. Dieselben nehmen aber, wie dies bei einer rein chemischen Arbeit auch nicht anders zu erwarten ist, keine Rücksicht auf die pharmakologischen Fragestellungen. Aus der Verfolgung dieses spezielleren Zweckes ergab sich dann die im Titel angedeutete Forschungsrichtung nach und nach von selbst. Wer auch nur einigermaßen mit den großen Schwierigkeiten, die eine solche Aufgabe mit sich bringt, vertraut ist, wird es verstehen, wenn hier viele Jahre intensiver Arbeit dahingingen, bis endlich die ersten Resultate spruchreif vorlagen. Wenn auch noch jetzt das eine oder andere der Beantwortung harrt, so glaube ich, daß wenigstens die Seite, welche als pharmakologische bezeichnet werden darf, eine wesentliche Abklärung gefunden hat; was nun noch zu tun übrig bleibt, geht in so rein chemisches Gebiet

1) Cloetta und Fischer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 54, S. 294.

über, daß wohl erst nach weiteren jahrelangen Bemühungen tüchtiger Chemiker eventuell ein für die experimentelle Medizin interessantes Resultat zu erwarten sein wird. Es wäre mir in Anbetracht der erwähnten Schwierigkeiten nicht möglich gewesen, diese Arbeit zu bewältigen, wenn nicht meine früheren Assistenten, die Herren Dr. Schacht und Dr. Göttler mich zuvorkommend namentlich bei den sehr zahlreichen Elementaranalysen unterstützt hätten. In der letzten Zeit ist der jetzige Assistent des Institutes Herr Dr. Wünsche mir bei den zahlreichen Kontrollen und Berechnungen behilflich gewesen.

Die Untersuchungen, oder richtiger gesagt die hier erfolgenden Mitteilungen, beschränken sich zunächst auf das kristallisierte Digitoxin, weil wir es hier mit einem wohl charakterisierten durch die Arbeiten von Schmiedeberg und Kiliani genauer umschriebenen Körper zu tun haben; so daß wir also wenigstens einen festen Ausgangspunkt unter den Füßen hatten. Natürlich ist damit nur ein Teil der Digitalisfrage gelöst, weil ja das Digitoxin. crystallisat. nicht der alleinige Träger der Wirksamkeit ist, wenn auch sein Anteil an der Wirkung der Droge größer ist als man meist annimmt. Die Übertragung und Erweiterung des hier Mitgeteilten auf die übrigen Digitaliskörper hat zur Voraussetzung deren absolut sichere chemische Identifizierung. Trotz der jahrelangen Bemühungen ist dies, mir wenigstens, bis jetzt noch nicht einwandsfrei gelungen. Ich habe allerdings schon vor zehn Jahren Substanzen in Händen gehabt, die ich glaubte als reine und wohl charakterisierte Körper betrachten zu dürfen; die eine war offenbar identisch mit dem nachher von Kraft beschriebenen Gitalin. Ich habe aber im Laufe der Jahre, namentlich bei den Versuchen zur Konstitutionsermittlung stets wieder den Eindruck erhalten, daß hier immer Gemenge vorlagen sowohl bei mir, wie bei Kraft und zwar von einem sehr labilen Körper, der in großen Mengen vorhanden ist, mit einem quantitativ stark zurücktretenden, dagegen sehr stabilen. Ich gebe aber die Hoffnung, auch nach dieser Richtung noch zu sicheren Resultaten zu gelangen, nicht auf.

Das kristallisierte Digitoxin.

Unter dieser Bezeichnung ist als chemisch reine Substanz zu rubrizieren der Körper, welcher bisher den Hauptteil bildete der als Digitoxin (Schmiedeberg, Kiliani), als Digitophyllin (Kiliani), als Digitaline cristallisée (Nativelle, Homolle u. a.) bezeichneten Körper. Da alle die genannten Autoren ihre Substanzen als kristallinisch beschrieben (die Schmelzpunkte allerdings weichen sehr untereinander ab), so betrachtete man auch allgemein diese Körper als chemisch

einheitlich, wohl definiert und untereinander übereinstimmend. Dementsprechend habe auch ich, namentlich beeinflußt durch die Kilianischen Analysen und Spaltungsversuche, diese Auffassung gehabt. Für die Mehrzahl der bisher hergestellten Präparate und namentlich für alle, welche sich im Handel befinden, dürfte nun aber diese Ansicht nicht zutreffend sein und gerade die Elementaranalysen und Spaltungsprodukte des Digitoxins, über welche Kiliani berichtet hat, beweisen, daß auch ein so erfahrener Autor wie er, nicht immer, wahrscheinlich sogar nur ausnahmsweise, das chemisch reine Digitoxin in Händen gehabt hat. Es hat sich leider bei unseren Untersuchungen herausgestellt, daß das Auskristallisieren von Digitoxinkörpern durchaus keine Gewähr für deren Einheitlichkeit bietet, wie man dies bisher in der Digitalischemie angenommen hat. Auch wir sind mehrmals monatelang in dieser Richtung arg getäuscht worden, und nur die stets wiederkehrenden kleinen Differenzen in den Elementaranalysen haben uns, wenn auch mit Widerstreben, auf den Gedanken gebracht, daß diese nach ihrer Herstellungsweise und kristallographisch stets identischen Produkte doch nicht einheitlich sein können. Ich hebe diese unangenehmen Erfahrungen speziell hervor zur Warnung für die, welche auf demselben Gebiete sich ebenfalls versuchen wollen, sowie auch zur antizipierten Entschuldigung für mich selber, falls trotz aller Vorsicht auch hier noch Fehler passiert sein sollten. Nicht umsonst wird auch von Meyer-Jacobson die Digitalischemie als das vielleicht schwierigste Kapitel der Pflanzenchemie bezeichnet. In diesem Zusammenhang möchte ich auch dem Wunsche Ausdruck geben, daß die, welche solche Schwierigkeiten nicht persönlich erfahren haben, etwas vorsichtiger würden im Gebrauch mit Digitalisnamen als Bezeichnung für chemische Individuen und daß das Voltigieren mit Ausdrücken, die weder ihnen noch anderen etwas sagen können, eingeschränkt werden möchte.

Herstellung und Eigenschaften des kristallisierten Digitoxins.

Getrocknete und gepulverte Digitalisblätter werden in großen Perkolatoren nach vorheriger Anfeuchtung mit verdünntem Alkohol extrahiert. Die Extrakte werden in üblicher Weise mit Bleiessig gereinigt und mit H_2S entbleit; die erhaltenen hellgelben Lösungen wurden eingeengt und mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherextrakte mit Sodawasser gewaschen und dann eingedunstet. Je nach der Schnelligkeit des Eindunstens entstehen schmierige oder körnig-warzige Rückstände. Diese werden in trockenem Chloroform gelöst und zur Entfernung von ätherischen Ölen, Riechstoffen etc. wiederholt mit Petroläther gefällt, wobei ein weiß-gelber Niederschlag entsteht. Prüft man diesen Niederschlag mit der Kellerschen

Reaktion[1]), so entsteht die für Digitoxin charakteristische Blau-grün-Färbung des Eisessigs. In Wasser ist die Substanz schwer löslich, leicht in verdünntem und konzentriertem Alkohol; in solcher Lösung vermag sie bei Fröschen von 30—40 g Gewicht schon in Dosen von 0,6 mg innerhalb 15′ den Herzstillstand zu bewirken.

Zur weiteren Reinigung wird die Substanz in verdünntem Alkohol gelöst, nochmals mit Bleiessig unter Zusatz von NH_3 gefällt, der Niederschlag gut ausgewaschen und die Filtrate mit H_2S entbleit. Die hellgelbe Lösung wird auf dem Wasserbad im Vakuum etwas eingeengt und bei beginnender Trübung im Schütteltrichter nach Zusatz von etwas NH_3 mit Chloroform ausgeschüttelt; die Auszüge werden völlig eingetrocknet, die Rückstände in warmem Alkohol gelöst und zu diesem warmes Wasser hinzugegeben, bis der Alkoholgehalt etwa 40% beträgt. Es scheidet sich dann beim Erkalten das Digitoxin in glitzernden Kristallen aus, die abgesaugt und mit verdünntem Alkohol nachgewaschen werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren bilden sich schon größtenteils schöne Tafeln, die sich bei mehrmaligem weiteren Umkristallisieren immer hübscher ausbilden. Diese Tafelform ist ganz charakteristisch für diese Kristallisationsart, man erhält sie unter allen Umständen immer wieder in derselben mikroskopischen Form. Die nach Absaugen der Kristalle verbliebenen Mutterlaugen enthalten noch ziemliche Mengen Substanz, welche bei weiterem Eindunsten des Lösungsmittels als gelbe Masse sich abscheidet. Sie enthält gut, schlecht und gar nicht kristallisierende Körper, die alle die Kellersche Digitoxinreaktion geben. Dieses Gemenge restlos aufzuarbeiten ist mir bis jetzt nicht gelungen; nach meiner Erfahrung scheinen die meisten, als Digitoxin bezeichneten Handelsprodukte, aus demselben zu bestehen. Um ganz reines Digitoxin zu erhalten ist daher eine genaue fraktionierte Kristallisation unerläßlich. Sowie an Stelle der schmalen Tafeln sich Nadelbüschel oder Drusenformen abscheiden, muß die Trennung erfolgen, weil diese Produkte bereits verunreinigt sind. Es zeigt sich die Verunreinigung am Schmelzpunkt und namentlich an dem bei der Spaltung entstehenden unreinen Digitoxigenin. Die Ausbeute an reinem Digitoxin beträgt etwa 40% des »Rohdigitoxins«.

Infolge der guten Ausbildung der Kristalle und ihrer Größe, die oft 1 mm erreicht, erhalten die abgepreßten Niederschläge beim Trocknen einen schönen Silberglanz.

---

1) Auflösen von 0,5—1 mg der Substanz in 3—4 ccm Eisessig, der eine Spur Eisen enthält und unterschichten mit etwa derselben Menge konz. H_2SO_4. An der Berührungsstelle entwickeln sich dann nach oben die charakteristischen Färbungen.

Die Substanz ist löslich in Alkohol, Chloroform, Azeton, Eisessig, Amylalkohol, sehr schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser; Äther fällt aus den Lösungen von Alkohol und Chloroform die Substanz wieder in schönen Kristalltafeln aus. Die Kellersche Reaktion ist die für Digitoxin charakteristische. In verdünntem Alkohol, warm gelöst, rufen 0,4 mg bei kräftigen Herbstfröschen von etwa 35 g Gewicht den Herzstillstand in 12—15 Minuten hervor.

Jeder, der die langsam und mit großer Regelmäßigkeit vor sich gehende schöne Kristallisation aus verdünntem Alkohol ansah, mußte die Überzeugung einer absolut reinen und einheitlichen Substanz gewinnen. Um so größer war daher die Enttäuschung, als die Schmelzpunktbestimmungen der verschiedenen Präparate ganz variable Zahlen lieferten. Diese Differenzen waren, wie sich nach monatelangen Versuchen erst herausstellte, bedingt durch drei Umstände: Erstens durch die Schnelligkeit des Ausfällens, zweitens durch die Art des Trocknens und drittens durch ganz geringe Beimengung einer nicht erkennbaren Verunreinigung[1]).

Wird die aus verdünntem Alkohol gewonnene, durch Ätherzusatz aus Chloroform oder Alkohol umkristallisierte Substanz sofort bei erhöhter Temperatur getrocknet, so sinkt der Schmelzpunkt meist tiefer als wenn die Trocknung zuerst im Vakuum vorgenommen wird. Wir nehmen an, daß durch die Einwirkung der erhöhten Temperatur in feuchtem Zustand, vielleicht in Gegenwart von Wasser, eine Veränderung, wenn auch wahrscheinlich nur eine ganz geringe, an irgendeiner Gruppe vor sich geht und dadurch der Schmelzpunkt herabgedrückt werden kann. So ergeben z. B. die Kristalle aus verdünntem Alkohol je nach ihrer Trocknungsart schwankende Werte zwischen 228—240[2]). Bleiben solche Präparate $^1/_2$—1 Jahr an der Luft stehen, so kann der Schmelzpunkt sogar bis 190° absinken, es ist dies der tiefste, den wir beobachteten. Wenn demgegenüber Kiliani[3]) angibt, daß die Kristalle des reinen Digitoxins aus verdünntem Alkohol bei 145° schmelzen, so ist dies, falls sie trocken waren, sehr auffallend. Noch auffallender ist allerdings bei seinen Angaben, daß die zu verschiedenen Zeiten hergestellten und analysierten Präparate sich um mehr als 1% Kohlenstoff unterscheiden und doch denselben Schmelz-

1) Wie unsicher selbst renommierte Handelspräparate sind, geht daraus hervor, daß aus 5 g Merckschen kristallisiertem Digitoxin nur 1,7 g einheitlicher Kristalle erhalten werden konnten; der Rest war ein Gemenge nichtkristallisierender, aber wirksamer Substanzen.

2) Die Schmelzpunkte sind sämtlich unkorrigiert angegeben.

3) Archiv der Pharmacie Bd. 234, S. 482.

punkt von 145° haben sollen. Diese Angaben im Zusammenhang mit meinen Erfahrungen waren die erste Veranlassung zu dem Verdacht, daß Kiliani nicht immer reines Digitoxin in Händen gehabt habe, welche Vermutung sich dann später bestätigte. Bei Anwendung von wasserfreien Lösungsmitteln erhält Kiliani Schmelzpunkte von 240°[1]) und bei dem Digitophyllin, dessen Natur von ihm später nicht mehr klar gestellt worden ist, beträgt der Schmelzpunkt des trockenen Materials 232°. Es hat sich ferner auch gezeigt, daß namentlich bei der Kristallisation aus verdünntem Alkohol viel auf die Größe der Kristalle ankommt; je kleiner dieselben sind, um so höher ist im allgemeinen der Schmelzpunkt. (Es ist also Kiliani in Bezug auf die Schmelzpunkte nicht wesentlich besser ergangen als mir anfänglich; allerdings hat er daraus nicht den Schluß auf die Unreinheit der Präparate gezogen.)

Wird mit dem Umkristallisieren fortgefahren und namentlich eine Kristallisation erzielt durch Lösen des Präparates in heißem Chloroform und Ätherzusatz in der Wärme, rasches Abfiltrieren der noch in der Wärme ausgeschiedenen Kristalle, so erhält man bei den vakuumtrocknen Präparaten einen Schmelzpunkt von 252—253°. Durch keinerlei Manipulationen war eine Erhöhung dieses Schmelzpunktes zu erzielen, es ist somit dieser wohl als der des reinen Digitoxins zu betrachten, er übertrifft ja auch sehr wesentlich die bisher beobachteten. Ob man schließlich das reine Digitoxin aus Alkohol oder Azeton durch H_2O-Zusatz auskristallisiert oder aus Chloroform durch Äther, ob man den Lösungsmitteln noch etwas Alkali zusetzt, das bekanntlich die Fähigkeit hat, Unreinigkeiten besonders leicht wegzunehmen, das ändert dann an dem definitiven Schmelzpunkt von 252° nichts mehr; auch die durch raschen Zusatz von Petroläther zu der Chloroformlösung erhaltenen amorphen Niederschläge des kristallisierten Digitoxins zeigen diesen gleichen Schmelzpunkt.

Von dem im Laufe der Jahre aus verschiedensten Blätterarten[2]) und Präparaten gewonnenen reinen Digitoxin wurden eine Reihe von Elementaranalysen ausgeführt, die ebenfalls von den bisherig publizierten etwas abweichende Resultate lieferten.

---

1) Archiv der Pharmacie Bd. 235, S. 427 und Bd. 333, S. 315.

2) Von den Blättern hat sich namentlich eine spanische und italienische Sorte bewährt.

Präparat I.

Vakuumtrocken, kristallisiert aus verdünntem Alkohol, zuletzt noch 2 Stunden bei 70° im Vakuum getrocknet.

0,1165 g gaben 0,2740 g CO_2 und 0,0895 g H_2O = 64,14% C und 8,59% H.

Präparat II.

Ebenso gewonnen und behandelt wie das vorige.

0,1407 g gaben 0,3313 g CO_2 und 0,1087 g H_2O = 64,30% C und 8,64% H.

Präparat III.

Aus Chloroform durch Äther gefällt, über P_2O_5 im Vakuum getrocknet.

0,0932 g gaben 0,2195 g CO_2 und 0,0742 g H_2O = 64,23% C und 8,91% H.

Präparat IV.

Aus absolut wasserfreiem Chloroform durch wasserfreien Äther auskristallisiert und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet.

0,1087 g gaben 0,2560 g CO_2 und 0,0853 g H_2O = 64,23% C und 8,78% H.

Präparat V.

Substanz aus verdünntem Alkohol auskristallisiert, und dann im Vakuum und zuletzt eine Stunde bei 100° getrocknet.

0,1481 g gaben 0,3475 g CO_2 und 0,1131 g H_2O = 63,99% C und 8,54% H.

Präparat VI.

Dieselbe Substanz nochmals umkristallisiert, 15 Stunden im Vakuum bei 70° getrocknet, dann noch 24 Stunden im Vakuum über frischer konzentrierter H_2SO_4.

0,1544 g gaben 0,3609 g CO_2 und 0,1188 g H_2O = 63,75% C und 8,61% H.

Die Substanz wurde offenbar durch das lange Erhitzen etwas verändert.

Präparat VII.

Aus Chloroform durch Äther gefällt; zuerst im Vakuum, dann 2 Stunden bei 70° im Vakuum getrocknet.

0,1539 g gaben 0,3635 g CO_2 und 0,1175 g H_2O = 64,42% C und 8,54% H.

Präparat VIII.

Aus Chloroform durch Äther in der Wärme auskristallisiert; im Vakuum bei 70° getrocknet.

0,0996 g gaben 0,2347 g CO_2 und 0,0768 g H_2O = 64,26% C und 8,62% H.

Präparat IX.

Dieselbe Substanz wie bei VIII. nochmals 16 Stunden im Vakuum bei 70° gehalten.

0,1415 g gaben 0,3326 g CO_2 und 0,1100 g H_2O = 64,10% C und 8,69% H.

Präparat X.

Aus verdünntem Alkohol auskristallisiert, über H_2SO_4 im Vakuum getrocknet.

0,1242 g gaben 0,2919 g CO_2 und 0,0972 g H_2O = 64,00% C und 8,75% H.

Es ergibt sich somit unter Weglassung des durch zu langes Erhitzen veränderten Präparates Nr. VI ein Mittel von

64,19% C und 8,66% H.

Die Verbrennungen waren fast alle im Schiffchen ausgeführt worden, nur ausnahmsweise wurde die Substanz einmal zur Kontrolle mit Kupferoxyd gemischt, was keine Änderung der Resultate ergab. Kiliani[1]) fand in seinen ersten Bestimmungen: C = 62,06, H = 8,67, später im Durchschnitt C = 63,53%, H = 8,41%. Es bleiben somit seine Werte erheblich hinter den unserigen zurück. Die von Schmiedeberg[2]) erhaltenen Zahlen gaben 63,61% C und 8,51% H. Auffallend ist nun, daß Kiliani unseren Werten recht nahe kommende gefunden hat bei seinem sogenannten Digitophyllin, von welchem er auch angibt, daß es aus verdünntem Alkohol in Tafeln auskristallisiert[3]). Der Schmelzpunkt jenes Präparates lag allerdings bei 232°, es war also offenbar auch noch mit einer Spur einer anderen Substanz verunreinigt. Auch aus der Beschreibung der Löslichkeit und namentlich des Verhaltens gegenüber der zur Spaltung benützten HCl, das ganz mit unseren Beobachtungen übereinstimmt, vermuten wir, daß Kiliani in jenem Digitophyllin wirkliches reines, kristallisiertes Digitoxin in Händen gehabt hat, und deshalb auch jene Substanz als einen neuen Körper angesehen hat, was er aber nicht war. Es ist vielmehr dies auch ein indirekter Beweis dafür, daß sein gewöhnlich erhaltenes Digitoxin nicht rein gewesen ist.

Um auf Grund dieser Analysenzahlen eine Elementarformel aufstellen zu können, mußte noch näherer Aufschluß über die Konstitution dieses reinen Digitoxins erhalten werden. Hierfür war namentlich zunächst die Kenntnis der Molekulargröße unbedingt erforderlich. So viel wir sahen, hat Kiliani[4]) nur einmal eine solche Bestimmung ausgeführt; aus der von ihm berechneten Formel $C_{34}H_{54}O_{11}$ ergibt sich M = 638; bei zwei Bestimmungen in Eisessig wurden von ihm gefunden 529 und 853. Wir haben uns sehr viel um die Ermittlung

1) Archiv der Pharmacie Bd. 234, S. 482.
2) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 39.
3) Archiv der Pharmacie Bd. 235, S. 426.
4) Ebenda Bd. 237, S. 453.

des Molekulargewichtes bemüht und alle möglichen Methoden versucht. Sehr verlockend erschien die von G. Barger[1]) angegebene, weil dabei Alkohol als Lösungsmittel verwendet werden kann; sie beruht auf der mikroskopischen Ausmessung von Gasdrucken, welche in Kapillaren durch den betreffenden Körper erzielt werden. Wir haben einige Wochen lang eine Reihe von Bestimmungen ausgeführt und dabei die Methode für manche Substanzen als recht gut brauchbar gefunden; leider hat sie nun gerade beim Digitoxin völlig versagt. Bestimmungen in Phenol haben auch keine sicheren Resultate ergeben, ebensowenig wie die Siedepunktsbestimmung in Chloroform. In diesem Zusammenhang möchte ich auch betonen, daß die von mir[2]) früher nach dieser letzteren Methode bestimmten Molekulargewichte des Digitoxins offenbar unrichtig gewesen sind. Wir haben uns auf Grund dieser Mißerfolge doch wieder für den Eisessig entschlossen, der dank sorgfältigen Umkristallisierens in absoluten mit konstantem Gefrierpunkt umgewandelt wurde. Das Arbeiten mit diesem Lösungsmittel erfordert allerdings große Vorsicht und Übung wegen seiner Wasseranziehung; es lieferte aber schließlich doch sehr gute Resultate.

0,3520 g Digitoxin gelöst in 8,71 g Eisessig geben eine Depression von 0,211° = Mol.-Gew. 746. Läßt man die Lösung 2 Stunden verschlossen stehen und bestimmt die Depression von neuem, so ergibt sich 0,282° = Mol.-Gew. 694. Nach 4 stündigem Stehen ist die Depression 0,362° = Mol.-Gew. 527.

0,3168 g Digitoxin gelöst in 7,82 g Eisessig geben — 0,200° = Mol.-Gew. 790.

0,2501 g Digitoxin gelöst in 6,91 g Eisessig geben — 0,180° = Mol.-Gew. 784.

Es darf also das Digitoxin zur Erhaltung richtiger Werte nur kurze Zeit in Eisessig gelöst bleiben.

Jeweils nach Beendigung aller dieser Bestimmungen in absolutem Eisessig wurde die betreffende Lösung mit Wasser verdünnt, unter Eiskühlung rasch mit NH_3 leicht alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die verbleibende wässerige Lösung zeigte nie eine Reduktion und aus dem Chloroform konnte das Digitoxin wieder rein kristallisiert erhalten werden.

Aus diesen Bestimmungen ergibt sich, daß das Mol.-Gewicht des kristallisierten Digitoxins um 800 herum liegen muß. Ich möchte

---

1) Barger, Trans. 1904, Bd. 85, S. 286. Ebenda 1905, Bd. 87, S. 1042. Journ. chem. Soc. 1905, Bd. 87, S. 1756.

2) Münch. med. Wochenschrift 1906.

aber doch eine definitive Elementarformel erst aufstellen, wenn an Hand der im Folgenden zu besprechenden Spaltungsprodukte des Digitoxins mehr Klarheit über dessen Zusammensetzung besteht.

Spaltungsprodukte des kristallisierten Digitoxins.

Das eigentümliche Verhalten der Schmelzpunkte eines und desselben Präparates, je nach der Herstellung und namentlich die Variationen, welche Vakuum und Erhitzen sowie langes Stehen in Gläsern an der Luft ausübten, legten die Vermutung nahe, es könnte irgend eine leicht abspaltbare oder veränderliche Gruppe im Digitoxinmolekül sitzen. Anfänglich gelang der Nachweis einer solchen nach keiner Richtung, auch die Abwesenheit einer Methoxylgruppe konnten wir, entsprechend den Angaben von Kiliani feststellen. Schließlich aber wurde die Vermutung doch gerechtfertigt, womit wir allerdings nicht sagen möchten, daß jene erwähnten Schmelzpunkt-Differenzen auf die Gegenwart eines solchen flüchtigen Körpers zurückzuführen gewesen sind; vielmehr waren sie durch andere Gründe, wie schon erwähnt, bedingt, und lediglich die glückliche Veranlassung zu dem erwähnten Verdacht, dessen Verfolgung dann ein sehr schönes Resultat zeitigte, das von großer Bedeutung für die Erforschung der Konstitution des Digitoxins sich erwies. Aus dem Digitoxin läßt sich nämlich ein

sublimierender Körper X

darstellen in folgender Weise. 0,5 g Digitoxin werden in einen mit Schliff versehenen Destillationsapparat gebracht, von welchem aus ein rechtwinklig abgebogenes Rohr wieder zu einem langen Schliff führt und von dort weiter zur Quecksilberluftpumpe. Unterwegs ist an dem Rohr eine kleine Kugel aufgesetzt mit eingeschmolzenen Platindrähten, welche mit einem Akkumulator kommunizieren zur Prüfung des Vakuums. Es wird nun zunächst das ganze System luftleer gepumpt bis zum Auftreten des Kathodenvakuums; dann wird das untere Ende des Destillierkolbens mit dem Digitoxin in ein Metallbad gesenkt und letzteres langsam erwärmt unter fortwährender Erhaltung des vollen Vakuums. Nachdem die Substanz geschmolzen und die Temperatur einige Minuten bei etwa 270° gehalten worden ist, beginnen im oberen Teil des Destillationsrohres sich kleine weiße Punkte anzusetzen, die sich rasch vergrößern, halbkugelig gegen das Lumen vorspringen und aus einem dichten Haufen feiner schneeweißer Nadeln bestehen, so daß es aussieht, wie wenn kleine Schneebälle an die Wände geworfen worden wären. Nach einigen weiteren Minuten

hört die Vergrößerung der vorhandenen Kolonien auf und die Sublimation ist beendet. Durch mehrfache Kontrolle überzeugten wir uns, daß die Digitoxinrückstände, in einen reinen, neuen Kolben gebracht, keine Kristalle bei weiterem Erhitzen mehr abgaben. Nun wurden die beiden Schliffe vorsichtig gelöst, die Destillationsröhre mit Äther ausgespült, in welchem sich das Sublimat sehr leicht löst. Beim Verdunsten der Ätherlösung aus kleinen Erlenmeyerkolben hinterbleibt ein leicht gelb gefärbter schön kristallisierender Rückstand. Die leider sehr geringen Ausbeuten können etwas verbessert werden, wenn man das Digitoxin mit trockenem Zinkstaub vorher zerreibt. Zusatz von Kieselguhr hat eher einen ungünstigen Einfluß auf die Ausbeute. Der Zinkstaub spielt dabei aber nur eine physikalische Rolle als gleichmäßiger Wärmeverbreiter. Die so erhaltenen Kristalle sind noch ziemlich verunreinigt mit einer ölartigen Substanz, die bei der Destillation zum Teil mit übergeht. Zur Erhaltung des Reinproduktes können zwei Wege eingeschlagen werden:

1. Toluolverfahren.

Die Kristalle lösen sich ziemlich leicht in warmen Toluol, sind aber in der Kälte darin fast unlöslich, während das verunreinigende Öl auch in kaltem Toluol löslich ist. Es wird der nach Abdunsten des Äthers verbliebene Rückstand deshalb in warmen Toluol gelöst und dann langsam gut abgekühlt, worauf sich schöne glänzende Nadeln von etwa 1 mm Länge abscheiden; diese werden abgesaugt, mit kaltem Toluol etwas nachgewaschen und diese Prozedur nochmals wiederholt. Die zweite Kristallisation, die schon recht gut aussieht, wird auf Ton aufgestrichen, wo die Nadeln beim Trocknen einen schönen Seidenglanz annehmen und dann nochmals aus Toluol umkristallisiert. Das so erhaltene Produkt besteht aus rein weißen, ziemlich langen Nadeln, die sehr leicht sind, so daß 7 ctg des Präparates ein gewöhnliches Porzellanschiffchen völlig ausfüllen.

2. Sublimierung.

Das Rohprodukt wird zur ersten Reinigung auch einmal aus Toluol umkristallisiert und dann in ein flaches Schälchen gebracht, welches mit einem siebartig durchstochenen Papier bedeckt und auf ein Sandbad gestellt wird; darüber wird ein größerer Trichter gestülpt. Bei langsamen Erhitzen des Sandbades auf etwas über 100° beginnen nun die Kristalle durch das Papier hindurch zu sublimieren und scheiden sich auf den Wandungen des Trichters als äußerst feine, bis zu 2 cm lange Nadeln wieder aus, so daß das Innere des Trichters wie mit feinen Spießen durchsetzt erscheint. Eine weitere Reinigung dieses Produktes ist selbstverständlich nicht nötig.

Die reinen Nadeln haben folgende Eigenschaften: Sie lösen sich leicht in Wasser, Äther, Alkohol, Chloroform; trocken erwärmt ver-

flüchtigen sie sich von 100° an. Die wässerige Lösung reagiert neutral; beim Kochen mit Fehlingscher Lösung tritt keine Reduktion ein.

Dagegen wird $KMnO_4$ in Sodalösung sofort in der Kälte reduziert. Wird die Substanz in einem organischen Mittel gelöst und Brom zugefügt, so werden nicht unbedeutende Mengen von Brom glatt addiert; beim Abdunsten des Lösungsmittels verbleibt ein stark grüngefärbter Rückstand. — Bei Anwendung der Kellerschen Reaktion bildet sich an der Berührungsstelle von Eisessig und H_2SO_4 zuerst eine schmale dunkelbraune Zone und bald verfärbt sich der Eisessig schön indigoblau, ganz genau wie bei reinem Digitoxin und reiner Digitoxose. Versucht man mittels dieser Reaktion einen Vergleich zwischen der ungefähren Färbekraft von reinem Digitoxin und den sublimierten Kristallen festzustellen, so ergibt sich, daß eine gleich starke Blaufärbung bedingt wird durch 1 mg Digitoxin und 0,3 mg der Kristalle, während von Digitoxose etwa 0,5 mg gebraucht werden.

Bei der vorausgehenden Beschreibung der Vakuumdestillation wird ein sehr schönes Produkt gewonnen, aber die Ausbeuten sind sehr schlecht. Es handelte sich aber für unsere Aufgabe namentlich auch darum festzustellen, welchen prozentualen Anteil dieser flüchtige Körper an dem Gesamtmolekül habe. Um das Totalrohprodukt zu gewinnen wurde deshalb ein einfacherer Apparat konstruiert. Ein unten geschlossener Glaszylinder aus schwer schmelzbarem Glas, etwa 17 cm lang und 4 cm weit, trägt im oberen Drittel ein seitliches Ansatzrohr für die Vakuumpumpe. Oben ist der Zylinder durch einen guten Schliff oder durch eine besondere Gummidichtung abgeschlossen. Durch letztere geht eine Röhre hindurch, die unten zu einer Kugel sich erweitert, welche in ihrem Durchmesser der Zylinderweite genau entspricht, so daß sie noch leicht hin und her bewegt werden kann. Unten in den Zylinder kommt das Digitoxin, die Kugel steht etwa 7—8 cm höher oben und wird mit einer Kältemischung durchspült. Etwas oberhalb der Kugel wird durch die seitliche Öffnung ein möglichst gutes Vakuum erzeugt und dann durch ein Metallbad das Digitoxin unten in dem Zylinder erhitzt. Die beim Schmelzen desselben entstehenden Dämpfe schlagen sich restlos auf der Kühlkugel nieder. Nach Beendigung der Destillation wird der Niederschlag sorgfältig abgeschabt und gewogen. Die so gewonnenen Kristalle sind gelber und von teilweise öliger Beschaffenheit. Durch das Toluolverfahren lassen sie sich leicht reinigen. Die auf diese Weise erhaltenen Gesamtausbeuten betrugen:

Aus	4,5 g	Digitoxin	erhalten	1,1 g	Sublimat	= 24,4 %
»	8,53 »	»	»	2,12 »	»	= 24,8 »
»	3,00 »	»	»	0,66 »	»	= 22,0 »
»	5,00 »	»	»	1,32 »	»	= 26,5 »
					Mittel	= 24,4 »

Die reinen Kristalle schmelzen glatt bei 115° korrigiert 116°. Werden 1—2 mg davon in 1/2—1 ccm H_2O gelöst und einem Frosch von etwa 35 g in die Schenkellymphsäcke injiziert, so tritt absolut keine Wirkung auf.

Leider gehen bei der Reinigung dieser sehr labilen und flüchtigen Substanz große Mengen verloren. Es ist deshalb bis jetzt nur gelungen, das nötige Material für die folgenden Analysen und einige weitere Reaktionen zu erhalten.

Elementaranalysen.

Bei der Verbrennung der Substanz muß wegen der Gefahr der Rückwärtssublimation eine lange Kupferspirale vorgelegt werden, die zunächst kräftig erhitzt wird.

Präparat I.

Erhalten durch mehrfaches Umkristallisieren aus Toluol, lange weiße Nadeln, über P_2O_5 getrocknet.

0,1151 g Substanz gaben 0,2331 g CO_2 und 0,0843 g H_2O = 55,23 % C und 8,19 % H.

Präparat II.

0,1068 g Substanz gaben 0,2174 g CO_2 und 0,0765 g H_2O = 55,51 % C und 8,01 % H.

Präparat III.

0,1469 g Substanz gaben 0,2895 g CO_2 und 0,1019 g H_2O = 55,52 % C und 7,99 % H.

Mit Rücksicht auf die Kostbarkeit des Materials wurden dann noch Mikroanalysen ausgeführt, welche folgende Resultate ergaben.

Präparat IV.

11,975 mg Substanz gaben 24,54 mg CO_2 und 8,42 mg H_2O = 55,93 % C und 7,87 % H.

18,220 mg Substanz gaben 37,54 mg CO_2 und 12,75 mg H_2O = 56,21 % C und 7,83 % H.

Als Mittel aus diesen Analysen ergibt sich C 55,65 % H 7,98 %.

Die Kristalle der verschiedenen Herstellungsart haben alle denselben Schmelzpunkt 115°. Es handelt sich somit um einen wohl definierten einheitlich zu gewinnenden Körper.

Molekulargewichtsbestimmung der flüchtigen Kristalle:

0,1390 g Substanz gelöst in 6,257 g H_2O gaben eine Depression von 0,275°, woraus sich ergibt Mol.-Gew. = 130,8.

0,1061 g gelöst in 6,10 g Wasser gaben eine Erniedrigung von 0,297°. Mol.-Gew. = 108,1. Eine dritte Bestimmung in Wasser ergab 110,4.

Unter Berücksichtigung der erhaltenen Zahlen für C und H läßt sich bei diesen Mol.-Gewichten keine richtige Formel aufstellen. Bei der sehr labilen Natur des Sublimates kam der Verdacht, daß in Wasser eine Dissoziation oder sonstige Veränderung vor sich gehe und deshalb die Bestimmungen zu klein ausfallen. Es wurden daher Bestimmungen in Eisessig ausgeführt, wobei alle Vorsichtsmaßregeln angewendet wurden; so z. B. die genaue Innehaltung der Temperatur des Kühlwassers, gleich tiefe Unterkühlung usw. Das Resultat bestätigte unsere Vermutung. Es wurden folgende Mol.-Gewichtszahlen erhalten: 167,0; 180,5 und 173,6; im Mittel somit 173,4. Daraus ergibt sich für die flüchtigen Kristalle folgende Elementarformel:

$C_8H_{14}O_4$ welche verlangt	C 55,15 %,	H 8,10 %,	Mol.-Gew.	174,1,
gefunden	» 55,65 »	» 7,98 »	»	173,4.

Der bei der Vakuumsublimation zurückgebliebene Teil des Digitoxins hatte für uns ein besonderes Interesse sowohl in chemischer Hinsicht als namentlich in bezug auf die pharmakologische Wirkung. Es ist wohl ohne weiteres klar, daß nach der Art der Prozedur man nicht erwarten durfte sofort einen streng einheitlichen Körper im Rückstand zu bekommen; immerhin gelang es doch, ein ordentliches und gleichmäßiges Produkt zu erhalten, das wir als

Digitan

bezeichnet haben. Zu seiner Herstellung werden die gelb bis braun gefärbten Rückstände in Azeton gelöst und mit Wasser versetzt, worauf ein harziger gelber Niederschlag ausfällt. Die Lösung wird noch mit etwas Wasser verdünnt und stehen gelassen, worauf sich kleine lichtbrechende Kügelchen abscheiden, die sich bei längerem Stehen zu Warzen agglommerieren. Da sich zeigte, daß auch die erste Fällung in der Hauptsache aus derselben Substanz besteht, so wurden die Niederschläge vereinigt, in Alkohol gelöst, mit Bleiessig und NH_3 + Wasser versetzt, so daß eine starke milchige Trübung entstand und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die immer noch etwas gelben Chloroformauszüge werden eingedunstet, mit Alkohol der Rückstand aufgenommen und kalt mit Tierkohle längere Zeit geschüttelt. Die alkoholischen Lösungen werden im Vakuum ein-

getrocknet, mit Chloroform der Firnis aufgenommen und mit Äther-Petroläthermischung gefällt, wobei die Substanz in weißen Flocken ausfällt. Getrocknet löst sie sich leicht in Alkohol und scheidet sich auf Wasserzusatz wiederum in ganz gleichmäßig kleinen, stark lichtbrechenden Kügelchen aus. Die anscheinend reine Substanz ist in Wasser fast unlöslich, in allen organischen Lösungsmitteln dagegen etwas leichter löslich als das kristallisierte Digitoxin. Bei Anwendung der Kellerschen Reaktion entsteht eine mit dem Digitoxin völlig identische Färbung des Eisessigs; doch ist bei gleichen Mengen die Färbung beim Digitan geringer, wie dies ja auch von vornherein zu erwarten gewesen, nachdem die stark färbenden flüchtigen Kristalle entfernt worden waren. Eine kolorimetrische Vergleichung ergibt, daß etwa 1 mg Digitan die gleich starke Reaktion geben wie etwa 0,7 mg Digitoxin. Der Umstand, daß das Digitan überhaupt noch die Blaufärbung des Eisessigs bedingt, beweist jedenfalls, daß die Digitoxose noch im Molekül erhalten geblieben und an diese Feststellung knüpft sich sofort das Interesse für die Frage, ob bei diesem Spaltungsprodukt auch die Wirkung erhalten geblieben sei. Bei Versuchen an Fröschen erwies sich das Digitan als ebenso wirksam wie das Digitoxin; auch der Charakter der Wirkung am Warmblüter war genau derselbe. Wir haben somit hier ein erstes Spaltungsprodukt des Digitoxins mit erhaltener Wirksamkeit, bei welchem der Farbenreaktion nach offenbar auch die Vereinigung: Digitoxigenin — Digitoxose noch vorhanden war. Um dies sofort festzustellen, wurde Digitan in der später noch zu beschreibenden Weise mit HCl in alkoholischwässeriger Lösung gespalten und daraus isoliert: 1. eine in Azeton lösliche und daraus kristallisierende Substanz, welche alkalische Kupfersulfatlösung beim Kochen reduzierte von Schmelzpunkt 105° = Digitoxose: Ausbeute an Rohprodukt hierbei 40%; 2. ein in Wasser unlöslicher, durch Wasser aus Alkohol auskristallisierender Körper von Schmelzpunkt 238° = Digitoxigenin; Ausbeute an Rohprodukt hierbei 54%.

Nach den schon bei dem so leicht kristallisierenden Digitoxin gemachten Erfahrungen bezüglich des Schmelzpunktes erschien es wenig aussichtsvoll bei diesem schwer kristallisierenden und deshalb auch schwer ganz einheitlich zu erhaltenden Spaltungsprodukt (Digitan) konstante Schmelzpunkte zu erzielen. Dieselben lagen im allgemeinen um 150° herum, wobei Schwankungen bei den einzelnen Präparaten von 142—153 vorkamen; das einzelne Präparat schmolz innerhalb 2—3°. Mehr Aussicht auf zuverlässigen Aufschluß boten dagegen die Elementaranalysen, da hier minimale Verunreinigungen, welche

den Schmelzpunkt stark beeinflussen, nicht groß in die Wagschale fallen konnten; sie haben auch ein befriedigendes Resultat ergeben, indem die theoretisch zu erwartende Steigerung des C-Gehaltes auch wirklich eintrat.

Präparat I.

Digitan erhalten durch 30′ langes Erhitzen von Digitoxin im Kathodenvakuum; dargestellt wie oben beschrieben; zuerst im Vakuum, dann 2 Stunden bei 70° im Vakuum getrocknet.

0,0961 g Substanz gaben 0,2341 g CO_2 = 66,38 % C.

Präparat II.

Ebenso hergestellt wie das vorhergehende, zur Kontrolle nochmals im Vakuum geschmolzen; gibt keine Kristalle mehr ab.

0,0998 g Substanz gaben 0,2421 g CO_2 = 66,16 % C.

Präparat III.

Im gewöhnlichen Vakuum getrocknet.

0,1152 g Substanz gaben 0,2794 g CO_2 und 0,0920 g H_2O = 66,15 % C und 8,93 % H.

Präparat IV.

Nicht absolut weißes Präparat; bei gewöhnlicher Temperatur über Chlorkalzium bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,1323 g Substanz gaben 0,3218 g CO_2 und 0,1060 g H_2O = 66,34 % C und 8,96 % H.

Präparat V.

Dieselbe Substanz wie IV., nur noch weiter gereinigt, bis ganz farblos; über P_2O_5 im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,1514 g Substanz gaben 0,3682 g CO_2 und 0,1190 g H_2O = 66,33 % C und 8,79 % H.

Mittel aus den fünf Verbrennungen C = 66,28 %, H = 8,89 %.

Man darf wohl sagen, das die Elementaranalysen dieser durch verschiedene Prozeduren gewonnenen Präparate recht gut untereinander übereinstimmen. Berücksichtigt man einerseits die Differenz im C-Gehalt zwischen dem Digitoxin und den sublimierten Kristallen, und andererseits den Anteil der letzteren am Gesamtmolekül des Digitoxins (= $^1/_4$—$^1/_5$), so ist auch die hier konstatierte Erhöhung des Kohlenstoffgehaltes im Digitan eine der zu erwartenden ungefähr entsprechende, und dasselbe läßt sich auch vom Wasserstoffgehalt sagen. Wir kommen später auf diese Verhältnisse zurück.

Der Vollständigkeit halber wurden auch für das Digitan Molekulargewichtsbestimmungen ausgeführt. 0,1980 g Substanz in absolutem Eisessig 8,18 g gelöst ergaben eine Depression von 0,170°, woraus sich ergibt Mol.-Gew. = 555. 0,1908 g Substanz gelöst in

9,33 g Eisessig gaben eine Depression von 0,131° somit Mol.-Gew. = 608.

Auf Grund dieser Resultate wäre man beinahe berechtigt, das Digitan doch als eine einheitliche Substanz zu betrachten. Wir möchten dies aber nicht tun, solange man nicht, vielleicht auf dem Wege von Kondensationsvorgängen, zu gut kristallisierenden Präparaten gelangt ist. Vorläufig müssen wir uns mit der ja sehr wichtigen und interressanten Tatsache begnügen, daß 1. aus dem kristallisierten Digitoxin sich ein wohlcharakterisierter, leicht und schön kristallisierender, sublimierender Körper abspalten läßt, der unwirksam ist und sehr intensiv die typische Digitoxinreaktion gibt und daß 2. der Rest des Digitoxinmoleküls, bestehend aus Digitoxigenin und Digitoxose noch die charakteristischen Herzwirkungen in ungeschwächter Weise zeigt.

Spaltung des Digitoxins mit Säuren.

Die im Folgenden mitgeteilten Resultate der hydrolytischen Spaltungen des Digitoxins waren die Ursache zur Herstellung des schon beschriebenen ganz reinen Digitoxins gewesen.

Spaltet man nämlich eines der im Handel befindlichen Digitoxine, oder das französische Digitaline cristallisée, so zeigt das hierbei erhaltene Digitoxigenin bei Ausführung der Kellerschen Reaktion ein sehr wechselndes Verhalten. An der Berührungsstelle von Eisessig und Schwefelsäure entstand ein mehr oder weniger stark gefärbter roter Ring und darüber im Eisessig eine grüngefärbte Zone. Beim Durchschütteln des Reaktionsgemisches färbte sich die ganze Lösung rötlich dann, wenn vorher der rote Ring stärker als der grüne gewesen war, und schmutzig olivgrün, wenn das umgekehrte Verhältnis bestanden hatte.

Es lag zunächst nahe, daran zu denken, daß kleine Variationen im Spaltungsvorgang diese Verschiedenheiten bewirken können. Monatelange Prüfungen unter den verschiedensten Spaltungsbedingungen ergaben aber, daß dieselben Substanzen stets dieselben Spaltungsprodukte lieferten und daß somit die konstatierten Differenzen unter den letzteren begründet sein mußten in einem ungleichartigen Ausgangsmaterial, d. h. also in einem nicht völlig reinen Digitoxin. Es wurde auch mit einem von uns aus Blättern nach der Angabe von Kiliani hergestellten Digitoxin genau dasselbe beobachtet, dagegen verhielt sich das chemisch absolut reine kristallisierte Digitoxin in dieser Hinsicht anders, wie aus dem Folgenden hervorgehen wird.

Versucht man das reine Digitoxin genau nach den Angaben von Kiliani[1]) zu spalten, so zeigt sich, daß keineswegs, wie er angibt, die

---

1) Archiv der Pharmacie Bd. 234, S. 483.

Substanz nach 4—6 Stunden in Lösung gegangen ist, sondern sogar nach 24 Stunden noch einzelne Teile ungelöst sind. Dagegen lösen sich tatsächlich alle die Präparate, welche den roten Ring und beim Durchschütteln die rote Farbe geben, schneller auf. Alle diese Substanzen hatten auch einen tieferen Schmelzpunkt als das reine Digitoxin.

In bezug auf die zur Spaltung zu verwendenden Lösungsmittel haben wir alle möglichen Variationen angewendet. Da uns namentlich die von Kiliani zur Entfernung der HCl angewendete Behandlung mit Silberoxyd nicht unbedenklich schien, so haben wir versucht, die Spaltungen mit H_2SO_4 in entsprechender Verdünnung vorzunehmen und mit Baryumkarbonat nachträglich zu neutralisieren. Infolge des notwendigen langen Stehens, bis alle Substanz aufgelöst war, färbten sich die Lösungen meist etwas grünlich. Der Hauptgrund aber, weshalb wir die Spaltung nach der Kilianischen Vorschrift aufgaben, war die Feststellung, daß hierbei auch bei absolut reinem und einheitlichem Ausgangsmaterial stets zwei Substanzen der Digitoxigeningruppe auftreten, was festzustellen uns auch leider erst wieder nach vielen Versuchen und großem Materialverbrauch gelungen war. Spaltet man nämlich das Digitoxin mit dem Alkohol-HCl-Wassergemenge, so erscheint das dabei gewonnene Digitoxigenin auf den ersten Blick als eine durchaus einheitliche hübsch kristallisierende Substanz. Bei weiterem Verarbeiten des gewonnenen Körpers bekam man aber doch auf Grund von Elementaranalysen und Schmelzpunktbestimmungen, deren langwierige Einzelheiten wir hier nicht alle anführen wollen, den Eindruck, daß Gemenge vorliegen, und die darauf eingeleitete systematische Untersuchung ermöglichte hierüber folgende Feststellungen.

Das nach der Säurespaltung durch Wasserfällung und Ausschütteln der wässerigen Lösungen mit Chloroform gewonnene Rohprodukt des Digitoxigenins, dessen Menge durchschnittlich 47% des Digitoxins betrug, wurde mit Essigäther digeriert. Beim Verdunsten der Essigätherlösungen scheiden sich glänzende derbe Kristalle aus, welche unter dem Mikroskop betrachtet als dicke Klötze mit starker Lichtbrechung erscheinen und durchaus an jene geschliffenen Glasplatten erinnerten, welche in den Gewichtssätzen zum Abschluß dienen. Die erhaltenen Kristalle zeigten nach dem Trocknen einen Schmelzpunkt von 243°; durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verdünntem heißen Alkohol wurden sie ganz rein erhalten, der Schmelzpunkt war nun auf 246° gestiegen. Die Erweichung beginnt schon 1—2° tiefer, dann schmilzt die Substanz glatt ohne Zersetzung und erstarrt nachher wieder kristallinisch; es liegt also wohl sicher ein reines einheitliches Präparat

vor. Nach Kiliani beträgt der Schmelzpunkt des reinen Digitoxigenins nur 230° bei gleichzeitiger Gelbfärbung.

Der beim Behandeln mit Essigäther unlöslich gebliebene Rückstand ist nicht erstarrt; er wird mit Alkohol aufgenommen, heiß mit Wasser verdünnt, worauf dann beim Abkühlen eine milchige Trübung auftritt. Diese klärt sich aber nach etwa 1/2 Stunde ziemlich plötzlich und aus der ganz klar gewordenen Lösung fallen feine Nadeln aus. Sie werden mehrmals in der gleichen Weise umkristallisiert und getrocknet und zeigen dann einen guten Schmelzpunkt von 183° korrigiert 187°.

Prüft man die Farbenreaktion der beiden Substanzen nach Keller, so ist zwischen denselben absolut kein Unterschied erkennbar; beide geben eine grasgrüne Zone und beim Durchschütteln eine smaragdgrüne Färbung. Leider zeigte sich bald, daß es nicht möglich war, die beiden einander chemisch offenbar sehr nahestehenden Körper sicher mit dieser Methode voneinander zu trennen und es mußte unbedingt danach gestrebt werden, die Spaltung des Digitoxins so einzurichten, daß nur der eine von den beiden Körpern dabei überhaupt entstand. Nach vielen Variationen ist dann in folgender Methode ein brauchbarer Weg gefunden worden:

1 g kristallisiertes Digitoxin wird in 25 ccm warmen Alkohol gelöst und nach dem Abkühlen 3 ccm konzentrierte HCl und 2 ccm H_2O zugesetzt. Die Substanz bleibt dann in Lösung. Nach 24 Stunden wird in Wasser eingegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, die saure Lösung neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt; das Chloroform eingedunstet und der Rückstand mit der Fällung vereinigt = Digitoxigenin. Die Ausbeute betrug im Durchschnitt bei sehr zahlreichen Spaltungen 47% des Digitoxins. Das erhaltene Rohprodukt wird durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigäther oder verdünntem Alkohol gereinigt, wobei es zuletzt aus etwa 40% Alkohol in dicken schönen prismatischen Kristallen ausfällt, die unter dem Mikroskop wieder aussehen wie die erwähnten geschliffenen Glasklötze. Die getrockneten Präparate sind sehr schwer löslich in Äther, besser in Essigäther, leicht in Alkohol, Chloroform, Azeton, unlöslich in Wasser. Der Schmelzpunkt liegt ziemlich scharf bei 245°, das Präparat zersetzt sich nicht beim Schmelzen und erstarrt nachher wieder kristallinisch. Es stimmt also die hier allein und in größerer Ausbeute erhaltene Substanz völlig überein mit der einen von den bei der anderen Spaltungsart erhaltenen.

Löst man eine geringe Menge des so erhaltenen Präparates in eisenhaltigem Eisessig und unterschichtet mit H_2SO_4 (Kellersche

Reaktion), so erhält man zunächst einen gelben Ring an der Berührungsstelle der H_2SO_4 und darüber färbt sich der Eisessig allmählich grasgrün. Wird die ganze Lösung nachträglich durchgeschüttelt, so färbt sie sich schön leuchtend grün; auf Zusatz von etwas Eisenchlorid vertieft sich das Hellgrün zu Smaragdgrün, ohne sich dann, selbst innerhalb 2—3 Tagen wesentlich weiter zu verändern. Dabei besteht eine ausgesprochene Fluoreszenz im auffallenden Licht. Nie aber entsteht, im Gegensatz zu den unreinen Digitoxigeninen eine Spur von Rotfärbung beim Durchmischen der Lösung. Wie schon bei der Herstellung des Digitoxins erwähnt wurde, treten diese unreinen Digitoxigenine dann auf, wenn zur Spaltung nicht absolut reines Digitoxin verwendet wurde. Eine nachträgliche Trennung dieser Spaltungsprodukte ist nicht mehr möglich. War das Digitoxin trotz deutlicher Kristallbildung stärker verunreinigt, so zeigt das daraus erhaltene Digitoxigenin eine starke Rotfärbung bei der Reaktion. In eisenhaltiger H_2SO_4 löst sich das reine Digitoxigenin mit zeisiggrüner Farbe und starker Fluoreszens.

Die Elementaranalyse der Präparate ergab folgende Werte:

Präparat I.

Erhalten durch Spalten des Digitoxins mit HCl in der angegebenen Konzentration und Dauer:

0,1196 g Substanz gaben 0,3264 g CO_2 und 0,0997 g H_2O entsprechend 74,44 % C und 9,32 % H,

0,1436 g Substanz gaben 0,3912 g CO_2 und 0,1197 g H_2O entsprechend 74,29 % C und 9,34 % H.

Präparat II.

Erhalten durch Spalten des Digitoxins mit verdünnter Schwefelsäure unter im übrigen gleichen Bedingungen:

0,1076 g Substanz gaben 0,2928 g CO_2, H_2O-Bestimmung mißlungen, entsprechend 74,21 % C,

0,1155 g Substanz gaben 0,3138 g CO_2 und 0,0990 g H_2O entsprechend 74,10 % C und 9,59 % H.

Präparat III.

Erhalten wieder durch Spalten mit HCl in der oben erwähnten Methode:

0,1095 g Substanz gaben 0,2972 g CO_2 und 0,0914 g H_2O entsprechend 74,02 % C und 9,34 % H.

Es besteht also kein Unterschied, ob die Spaltung mit HCl oder mit H_2SO_4 vorgenommen wird. Bei Anwendung von Salzsäure wurde mit Na_2CO_3 neutralisiert, stets unter Eiskühlung, bei H_2SO_4

mit $BaCO_3$. Auf diese Weise wird sicher jede weitere eventuell denkbare Oxydation ausgeschlossen. Selbstverständlich wurde bei Anwendung von H_2SO_4 die Menge entsprechend der oben angegebenen Menge HCl zugesetzt.

Das Mittel der 5 Analysen ergibt somit für Digitoxigenin: C = 74,20 %, H = 9,39 %.

Die von Kiliani für das kristallisierte Digitoxigenin angegebenen Zahlen sind, falls ich nicht eine nachträgliche Korrektur seinerseits übersehen habe, wesentlich niedriger; sie betragen im Mittel aus 3 Verbrennungen C = 73,66, H = 8,89. Diese Differenz war eigentlich zu erwarten mit Rücksicht darauf, daß schon unser reines Digitoxin einen höheren C-Gehalt aufweist als die bisher beschriebenen Präparate, und ferner muß Kiliani doch sicher bei seinem Spaltungsprodukt noch Verunreinigungen gehabt haben, die erstens herrührten von dem nicht ganz reinen Digitoxin und zweitens bedingt waren durch die von ihm angewendete Spaltungsmethode.

Die Molekulargewichtsbestimmung des Digitoxigenins wurde ebenfalls in Eisessig ausgeführt unter Einhaltung der früher erwähnten Kautelen.

Präparat I.

0,2734 g Substanz gelöst in 11,99 g Eisessig ergaben eine Depression von 0,249°, woraus sich ergibt M = 357.

0,3846 g Substanz gelöst in 11,99 g Eisessig ergaben eine Depression von 0,365°, woraus sich ergibt M = 342.

Präparat II.

0,1749 g gelöst in 11,93 g Eisessig ergaben eine Depression von 0,159°, entsprechend M = 359.

Präparat III.

0,3113 g gelöst in 11,926 g Eisessig ergaben eine Depression von 0,278°, entsprechend M = 366.

Präparat IV.

0,4047 g gelöst in 11,62 g Eisessig ergaben eine Depression von 0,333°, entsprechend M = 407.

Mittel aus den 4 Bestimmungen = 366.

Versucht man auf Grund der Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmungen eine Bruttoformel für Digitoxigenin aufzustellen, so ergibt sich als passendste Zusammensetzung:



$$C_{24}H_{36}O_4$$

Berechnet für diese Formel	Gefunden im Mittel
C = 74,20	C = 74,20
H = 9,34	H = 9,39
M = 388,3	M = 366

Die von Kiliani zuletzt aufgestellte Formel für Digitoxigenin $C_{22}H_{32}O_4$ verlangt C = 73,33, H = 8,88. Nach unseren Analysenzahlen ist diese Formel ausgeschlossen; es ist also wohl die hier neu aufgestellte Formel die zutreffende, wie sich dies auch weiterhin aus der Zusammensetzung der Oxydationsprodukte und der Anhydroverbindung ergibt.

Mit dem neuen Präparat wurden einige pharmakologische Experimente ausgeführt. — Zunächst wurde an frisch eingefangenen Herbstfröschen, ausschließlich Männchen, die Herzwirkung festgestellt. Es wurde an den Tieren zuerst die Empfindlichkeit für Digitoxin bestimmt, und zwar nach der Methode von Focke, d. h. es wurde die Dosis so groß gewählt, daß der Herzstillstand zwischen 10—15′ eintrat. Das Digitoxin war in 50% Alkohol gelöst, ebenso das Digitoxigenin; 1 ccm der Lösung enthielt 1 mg der Substanz. Bei der qualitativen Prüfung zeigte sich die überraschende Tatsache, daß auch dieser Körper noch eine typische Herzwirkung ausübte; bei der quantitativen Wertung ergab sich im Mittel aus 20 Versuchen für Digitoxin ein Giftwert V = 5,2[1]), für Digitoxigenin V = 8,5.

Es ist also Digitoxigenin scheinbar ein viel stärkeres Herzgift als sein Ausgangsprodukt. Ich sage ausdrücklich scheinbar, denn der Verlauf ist qualitativ durchaus ein anderer. Die höhere Giftzahl wird nämlich nur erhalten, wenn man den auf die Injektion folgenden vollendeten Herzstillstand zur Basis der Berechnung macht. Tatsächlich tritt dieser Stillstand schneller ein als beim Digitoxin, das Herz bleibt etwa 20″ in gänzlicher Systole, worauf dann wieder einzelne Schläge auftreten und von diesem Zeitpunkt ab kommt das Herz überhaupt nicht mehr ganz zum Stillstand bei Anwendung von relativ kleinen Dosen, wie 0,5 mg auf 50 g Froschgewicht. Führt man die Bestimmungen in der Weise aus, daß von Anfang an größere Dosen gewählt wurden, z. B. 0,75 mg auf 50 g Froschgewicht, so

1) Der Giftwert V wird nach der Fockeschen Formel $V = \frac{p}{d \cdot t}$ bestimmt, wobei p = Froschgewicht, d = Giftdosis und t = Minuten. Voraussetzung für Erzielung vergleichbarer Werte ist, daß stets das gleiche Lösungsmittel, 50% Alkohol, benützt und nicht mehr als 0,5 ccm eingespritzt wird. Zur Zeit als ich diese Versuche ausführte waren die zahlreichen Variationen der »Froschmethode« noch nicht entdeckt.

läßt sich ein definitiver Herzstillstand, wie mit Digitoxin erzielen. Die Ausrechnung des Wirkungswertes ergibt dann aber im Mittel V = 4,7, so daß also tatsächlich die Substanz weniger stark wirksam ist als das Digitoxin, um so mehr, als man das viel kleinere Molekulargewicht doch auch berücksichtigen müßte. Offenbar dringt aber die Substanz, vielleicht gerade des kleineren Moleküls wegen, leichter in das Herz ein und deshalb wird ein erstes typisches Giftstadium auch schneller erreicht als beim Digitoxin, worauf dann aber, und zwar offenbar schneller als beim Digitoxin, eine Art Gleichgewichtszustand eintritt. — Neben dieser Herzwirkung wurde dann aber weiterhin noch festgestellt, daß das Nervensystem der Frösche durch Digitoxigenin sehr schwer affiziert wird. Bindet man die Tiere nicht auf und spritzt ihnen etwas größere Dosen ein, z. B. 1 mg auf 50 g Froschgewicht, so treten nach etwa 20—25′ eigentümliche Krampferscheinungen auf. Die Frösche biegen sich in verstärktem Opisthotonus immer mehr zurück, bis der Kopf fast die Schwimmhäute erreicht und das Tier einen Ring bildet. Die Kontraktur verharrt dann lange Zeit auf dem Maximum und löst sich allmählich wieder. Diese Erscheinung kann sich 2—3 mal wiederholen, worauf dann mehr ein lähmungsartiger Zustand eintritt. Wird das Großhirn entfernt, so beachtet man das Auftreten der Krampfbewegung ebenfalls, nur etwas vermindert. Die Krämpfe treten spotan auf; durch Reize können sie manchmal ausgelöst werden, manchmal aber auch nicht, jedenfalls sind es keine reinen Reflexkrämpfe.

Dasselbe Präparat wurde auch an Katzen geprüft. Entsprechend der beim Frosch festgestellten etwas geringeren definitiven Herzwirkung wurden größere Dosen gewählt als von Digitoxin ertragen werden.

6. X. 1910. Katze von 2200 g Gewicht erhält 2 mg Digitoxigenin subkutan. 20′ nach der Injektion starkes Erbrechen, dann stellen sich Zuckungen in den Extremitäten ein, die sich einige Male zu Krampfanfällen steigern, wobei das Tier sich ebenfalls rückwärts stark zusammenzieht. Der Puls ist 32′ nach der Injektion von 220 auf 120 gesunken, der Herzschlag ist sehr stark, regelmäßig. Trotz Anwendung von Atropin und etwas Chloroform geht das Tier $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion zugrunde.

29. XI. 1910. Katze von 2300 g Gewicht erhält 1 mg Digitoxigenin. 10′ nach der Injektion ist der Puls bereits von 204 auf 160 gesunken, nach weiteren 10′ tritt Erbrechen auf, hierauf wieder klonische Zuckungen in den Extremitäten und 50′ post inject. Exitus.

2. XII. 1910. Katze von 2900 g Gewicht erhält ebenfalls 1 mg Digitoxigenin subkutan. 40′ nach der Injektion ist die Katze deutlich müde, der Gang etwas unsicherer. Es treten nachher einzelne Zuckungen

in den Extremitäten auf, das Tier legt sich hin und dieser Zustand dauert einige Stunden an, worauf dann allmählig Erhohlung eintritt. Der Puls war von 140 auf 112 Schläge gesunken.

Es ergibt sich daraus, daß eine Dosis von 0,3 mg pro Kilogramm Katze bereits deutliche Vergiftungserscheinungen hervorruft und 0,5 mg pro Kilogramm bereits als letal zu betrachten sind. Auch hier ist wieder der schnelle Verlauf der Vergiftung hervorzuheben gegenüber dem mit Digitoxin, wo die Wirkung viel langsamer einsetzt, dafür aber ist die Erholung dann auch bei Digitoxin eine wesentlich langsamere. Auch bei den Katzen ist eine ausgesprochene Krampfwirkung vorhanden. Die hier festgestellte Krampfwirkung ist schon von Schmiedeberg[1]) bei seinem Toxiresin festgestellt worden. Aus dem Umstand, daß Schmiedeberg selber angibt, die Trennung vom Digitoxin gelinge nicht vollkommen und aus dem Ergebnis der Elementaranalyse, welche 67,48% C lieferte, geht jedenfalls hervor, daß das Toxiresin ein Gemenge von Digitoxin und Digitoxigenin war, wobei aber noch irgend ein weiteres Zersetzungsprodukt, das die Herzwirkung beeinflußte, anwesend sein mußte. Denn Schmiedeberg gibt ausdrücklich an, daß das Toxiresin wohl Krämpfe bei Fröschen, aber keinen systolischen Herzstillstand hervorrufe.

Wir sind somit hier zum erstenmal auf eine Substanz gestoßen, die sicher kein Glykosid mehr ist, aber doch noch deutlich den systolischen Herzstillstand beim Frosch auslöst. Dieser Feststellung kommt eine prinzipielle Bedeutung zu. Wegen des starken Hervortretens der Krampfwirkungen ist die therapeutische Anwendung des reinen Präparates wohl unmöglich, selbst wenn man sonst des raschen Eintrittes der Wirkung wegen daran denken sollte. Dagegen ist die Möglichkeit vorhanden, daß in den Blättern sich diese Vorstufe des Digitoxins vorfindet oder daß sie bei Herstellung und namentlich bei der Aufbewahrung der Infuse entstehe. Ferner ist möglich, daß durch die HCl des Magens aus dem in den Blättern enthaltenen Digitoxin das Krampfgift entsteht. Möglicherweise hängen mit der Gegenwart dieser Substanz allerlei Nebenwirkungen der Digitalistherapie beim Menschen zusammen, wobei namentlich an Störungen von Seiten des Nervensystems zu denken wäre.

Bei der Spaltung des Digitoxins nach der Kilianischen Methode entsteht, wie bereits erwähnt, neben dem Digitoxigenin ein weiterer

1) Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 41.

Körper, welcher bei Wasserzusatz eine milchige Trübung gibt, die sich dann unter Bildung von feinen Kristallnadeln völlig klärt. Es lag die Vermutung nahe, daß diese Substanz eine weitere Abbaustufe darstelle, was ja durch das alleinige Entstehen des Digitoxigenins nach unserer Spaltungsmethode schon wahrscheinlich gemacht wurde. Wenn diese Voraussetzung richtig war, mußte erstens aus dem Digitoxigenin der andere Körper erhalten werden können und zweitens mußten auch Bedingungen existieren, die beim Spalten des Digitoxins nur den zweiten Körper entstehen ließen. Beides hat sich experimentell bestätigt.

0,5 g reines Digitoxigenin werden in $13^1/_2$ ccm warmem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 1,5 ccm konzentriertem HCl 1 Stunde am Rückflußkühler erwärmt. Beim Eingießen der Lösung in Wasser entsteht ein weißer Niederschlag in der Menge von 0,46 g. Löst man diesen in Alkohol und setzt Wasser zu, so tritt die charakteristische milchige Trübung auf, die sich dann unter Abscheidung von kleinen Nadeln völlig klärt. Schmelzpunkt 183—185. Besonders schön ausgebildet erhält man die Nadeln, wenn man dieselben in Essigester unter Beigabe von etwas Chloroform löst, und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Die Farbenreaktionen dieser Substanz sind absolut identisch mit denen des Digitoxigenins.

0,5 g reines Digitoxin werden in 13 ccm warmem Alkohol gelöst und 1,5 ccm konzentriertes HCl zugesetzt. Die Lösung wird 5 Stunden lang in verschlossenen Kölbchen auf dem Wasserbade auf 45° erwärmt.

Die weitere Behandlung ist entsprechend der oben erwähnten, nur ist das Produkt etwas mehr gefärbt. Es entsteht aus demselben ausschließlich der Körper vom Schmelzpunkt 184, Digitoxigenin wurde nicht erhalten. Die oben erwähnten zwei Voraussetzungen haben sich also erfüllt, indem sich das Digitoxigenin fast qantitativ in den zweiten Körper überführen läßt und derselbe auch aus Digitoxin als alleiniges Spaltungsprodukt gewonnen werden kann. Irgend ein anderes Spaltungsprodukt dieser Reihe außer den beiden hier erwähnten Körpern konnte aus dem Digitoxin durch Säurewirkung nicht erhalten werden.

Die Elementaranalyse der Substanz vom Schmelzpunkt 184° ergab folgende Werte:

0,1127 g Substanz gaben 0,3220 g CO_2 und 0,0948 g H_2O = 77,92 % C und 9,41 % H.

0,1147 g Substanz gaben 0,3262 g CO_2 und 0,0954 g H_2O = 77,56 % C und 9,30 % H.

Berechnet für $C_{24}H_{34}O_3$	Gefunden im Mittel
C = 77,78	C = 77,74
H = 9,25	H = 9,35

Die Substanz ist also Anhydrodigitoxigenin; daß wir auch hier mehr C gefunden als Kiliani (77,12 %) ergibt sich folgerichtig aus dem Vorhergehenden und ist ein weiterer Beweis für die Richtigkeit unserer Digitoxigeninformel. Die pharmakologische Prüfung dieser Substanz ergab auffallenderweise ein völliges Fehlen der typischen Herzwirkung bei Fröschen, indem selbst durch Dosen von 1 mg nur ein Wogen am Herzen ausgelöst wurde, aber nie ein systolischer Stillstand eintrat. Dagegen zeigte sich auch hier noch die Krampfwirkung, die bei Dosen von 1 mg in etwa 20′ sich geltend macht und denselben Charakter hat, wie bei Digitoxigenin. Wird nach dem ersten Krampfanfall das Großhirn abgetragen, so folgen doch noch einzelne Krämpfe nach, allerdings schwächer als vorher. Auch bei Katzen ruft eine Injektion von 1 mg keine Veränderung der Pulsfrequenz hervor, ebenso aber auch kein Erbrechen und keine Krämpfe. Die Anhydridbildung scheint eine wesentliche Änderung in der pharmakologischen Wirkung gehabt zu haben, denn hier stoßen wir zum erstenmal auf eine Substanz, welcher keine typische Digitaliswirkung mehr zukommt. Dieser Umstand deutet darauf hin, daß bei der Anhydridbildung eine reaktionsfähige Gruppe verloren gegangen ist.

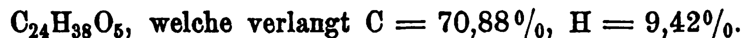
Um das Digitoxigenin noch weiter in bezug auf Veränderungen der Wirkung zu studieren, wurde aus demselben das dixgeninsaure Natrium dargestellt.

0,5 g fein zerriebenes Digitoxigenin werden mit 5 ccm 50 %igen Alkohl und 2 ccm einer 2/3 N-Natronlauge $1\frac{1}{2}$ Stunden unter häufigem Umschütteln in einer Druckflasche auf dem Wasserbade erhitzt. Nur bei sehr fein zerriebenen Kristallen tritt innerhalb dieser Zeit völlige Lösung ein. Beim Erkalten erstarrt das Ganze zu einem Kristallbrei. Man kristallisiert nun aus Methylalkohol unter Zusatz von Äther um oder man löst in Alkohol und gibt etwas Wasser zu. Es bilden sich seidenglänzende Blättchen, die ziemlich scharf bei 236° schmelzen. Fügt man zu der Lösung in Methylalkohol etwas HCl hinzu, so kristallisiert sofort die freie Dixgeninsäure aus; wird diese letztere aus Alkoholwasser umkristallisiert, so schmilzt sie bei 243—244°, also fast genau bei derselben Temperatur wie Digitoxigenin.

Die Analyse der freien Dixgeninsäure ergab folgende Werte:

0,1356 g Substanz gaben 0,3524 g CO_2 und 0,1131 g H_2O, entsprechend 70,88 % C und 9,33 % H.

Entsprechend unserer Digitoxigeninformel ergibt sich für Dixgeninsäure die Formel:


$C_{24}H_{38}O_5$, welche verlangt C = 70,88 %, H = 9,42 %.

Auch hier besteht also eine vortreffliche Übereinstimmung zu den gefundenen Werten.

Sowohl die Dixgeninsäure als auch das Natriumsalz erwiesen sich bei der pharmakologischen Prüfung als wirkungslos, was eigentlich von vornherein zu erwarten gewesen war, da das angewendete Verfahren ja noch eingreifender ist als das zur Herstellung des Anhydrodigitoxigenin.

Es wurde auch noch versucht, durch milde Oxydationsmittel am Digitoxigenin eine Änderung hervorzurufen und diese in ihrem Einfluß auf die pharmakologische Wirkung zu studieren.

0,5 g Digitoxigenin wurden in Azeton, der vorher 4 mal über $KMnO_4$ destilliert worden war, gelöst. In die am Rückflußkühler kochende Lösung wird eine Lösung von 1 g $KMnO_4$ in Azeton langsam eingetropft. Nach Abfiltrieren des entstandenen Mangandioxyds und Abdunsten des Azetons hinterbleibt ein Rückstand, der in Alkohol gelöst und durch Wasserzusatz zur Kristallisation gebracht wird. Aus dem Schmelzpunkt (241°) sowie den übrigen Eigenschaften erweißt sich die Substanz als unverändertes Digitoxigenin[1]).

0,3 g Digitoxigenin werden in 10 ccm reinem Azeton gelöst, mit 3 ccm 3% Perhydrollösung versetzt und 8 Tage lang bei 37° verschlossen stehen gelassen. Bekanntlich werden manche Alkaloide hierbei schon energisch oxydiert. Das wiedergewonnene Produkt erwieß sich ebenfalls als unverändert. Auch durch direkte Digestion mit 30% Perhydrol auf dem Wasserbade konnte keine Veränderung des Digitoxigenins erzielt werden.

Von anderen eingreifenderen Methoden haben wir abgesehen, da dieselben das Molekül dann sicher zu stark verändert hätten. Entsprechend den Angaben von Kiliani konnten auch wir feststellen, daß durch keinerlei Einwirkungen auf das Digitoxigenin eine weitere Zuckergruppe abgespalten werden kann.

Digitoxose.

Obwohl die Digitoxose pharmakologisch indifferent ist und auch die Chemie derselben von Kiliani in vorzüglicher Weise behandelt worden ist, so war es doch nötig, auf diese Substanz hier zurückzukommen, mit Rücksicht auf die Konstitution des Digitoxins. Denn durch den Nachweis der flüchtigen Kristalle als Spaltungsprodukt des Digitoxins, war die Wahrscheinlichkeit einer anderen Gruppierung der verschiedenen Bausteine des Gesamtmoleküls gegeben, eine Vermutung, die sich dann auch durch die weiteren Resultate als begründet erwies.

Wird die Spaltung des Digitoxins durch Säuren in der von uns oben angegebenen Weise durchgeführt, so verbleibt die Digitoxose

1) Nach Kiliani (Arch. d. Pharm. Bd. 237) wird Dixgeninsäure in alkalischer Lösung durch $KMnO_4$ leicht oxydiert.

in der wäßrigen, vom Digitoxigenin befreiten Lösung. Die vorhandene Säure wird entweder, wie schon erwähnt, mit Na_2CO_3 oder mit $BaCO_3$ neutralisiert. Silberoxyd haben wir im Gegensatz zu Kiliani erstens aus theoretischen Gründen vermieden, sodann hat sich bei einem Versuch damit auch gezeigt, daß bei Zusatz desselben eine Gasentwicklung stattfand, so daß also offenbar noch eine Nebenreaktion einhergeht. Die neutralisierten Lösungen wurden im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur eingedunstet, wobei ab und zu die Reaktion der Flüssigkeit zu prüfen ist. Es hinterbleibt dann zuletzt ein schwach gelb gefärbter Syrup, der bei vorausgehender Verwendung von Na_2CO_3 natürlich Kochsalz enthält. Zur Entfernung desselben wird der Syrup mit reinem Azeton behandelt und so viel Äther zugesetzt, daß leichte Opaleszenz entsteht. Zur völligen Entfernung des NaCl läßt man an kühlem Ort 12 Stunden lang stehen und filtriert ab. Nach dem Eindunsten des Azetons verbleibt ein halb kristallinischer Syrup, so daß man schon makroskopisch den Eindruck von zwei miteinander vermischten Substanzen hat. Um eine Trennung derselben herbeizuführen, wurde der Syrup mit trockenem Essigester angerührt, wobei die kristallisierte Digitoxose unlöslich zurückbleibt, während ein gelbliches Öl in den Essigester übergeht. Durch wiederholte Behandlung mit Essigester erhält man eine vorläufige Trennung der beiden Substanzen: die schön kristallisierende Digitoxose und ein auf keine Weise zur Erstarrung zu bringendes gelbes Öl.

Da Kiliani auffallenderweise das Öl nirgends erwähnt, so lag zunächst die Möglichkeit vor, daß sein Auftreten durch die Modifikation bei unserer Spaltung bedingt sei. Es wurde deshalb eine Hydrolyse genau nach den Kilianischen Angaben durchgeführt:

1 g kristallisiertes Digitoxin wurde mit einem Gemisch von 8 Teilen 50%igem Alkohol und zwei Teilen konzentrierter HCl übergossen. Trotz sehr häufigem Umrühren war erst nach 8 Stunden ziemlich völlige Lösung eingetreten, wie dies schon früher erwähnt ist, gleichzeitig hatte auch schon die Bildung der großen wasserhellen Digitoxigeninkristalle begonnen, so daß man eine kurze Zeit die beiden Kristallformen nebeneinander beobachten konnte. Die Lösung wurde dann in 5 ccm Wasser eingetragen, wobei eine zähe, bald erhärtende Fällung eintrat. Das bei der Spaltung entstandene Digitoxigenin wurde in der von Kiliani angegebenen Weise weiter verarbeitet; es stimmte nach seiner Trennung von dem gleichzeitig enstandenen Anhydrodigitoxigenin überein mit dem von uns erhaltenen. Die wäßrige Zuckerlösung wurde mit 3 g Silberoxyd von der HCl befreit, filtriert und über Chlorkalzium im Vakuum zum Syrup eingedunstet. Aus dem Syrup, der über Nacht Kristalle ansetzte, wurden durch zweimalige Behandlung mit trockenem Essigester 0,19 g kristallisierte Digitoxose gewonnen, das in Essigester lösliche Öl wog 0,23 g.

Es entsteht also dieses zweite Spaltungsprodukt in beträchtlicher Menge sicher auch bei der Kilianischen Spaltungsmethode; doch waren bei unserer Methode die Ausbeuten wesentlich besser, namentlich auch an kristallisierender Digitoxose. Auffallenderweise gibt Kiliani, soweit ich sah, in seinen doch sonst sehr genauen Berichten gar keine Zahlen für die Ausbeute an kristallisiertem Zucker an, was doch unerläßlich gewesen wäre für die Aufstellung einer richtigen Digitoxinformel.

Gerade mit Rücksicht auf diesen letzteren Punkt haben wir einige Spaltungen des reinen Digitoxins in der von uns angegebenen Weise möglichst quantitativ durchgeführt. Es wurde dazu stets vakuumtrockenes in schönen Tafeln kristallisiertes Digitoxin verwendet; die Dauer der Säureeinwirkung betrug jeweils 15 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach Abscheidung des Digitoxigenins ist die quantitative Trennung der nun noch vorhandenen Digitoxose von dem Öl nicht leicht. Mehr wie ein Jahr lang sind wir immer wieder irregeführt worden dadurch, daß das Öl gewisse Mengen von Digitoxose einschloß, wodurch erstens die quantitativen Trennungen und Ausbeuten unsicher wurden und zweitens die mit dem Öl ausgeführten Reaktionen wegen Anwesenheit von Zucker stets ungleiche Resultate gaben, so daß lange Zeit hindurch die Anwesenheit eines zweiten Zuckers vermutet wurde. Schließlich gelang die quantitative Trennung auf folgende Weise: Nachdem die Hauptmasse des Zuckers auskristallisiert ist, wird der Rückstand der Azetonlösung in trockenem Essigäther gelöst, mit Äther versetzt und stehen gelassen. Es scheidet sich dann im Verlauf von 2—3 Tagen noch kristallisierte Digitoxose aus. Zu der von den Kristallen abgegossenen Lösung wird tropfenweise Petroläther bis zur deutlichen Opaleszens zugesetzt und wieder stehen gelassen, worauf erneut Digitoxose sich abscheidet. Diese Prozedur wird so lange wiederholt, bis aus der Lösung unter Zusatz von etwas Petroläther nach mehrtägigem Stehen sich keine Kristalle mehr abscheiden. Die schließlich verbleibende klare Lösung wird eingedunstet, im Vakuum getrocknet und so quantitativ das bei der Spaltung entstandene Öl erhalten. Es ergaben sich folgende Ausbeuten bei der Säurespaltung des reinen Digitoxins:

	Digitoxigenin	Digitoxose	Öl
Versuch I	49,6 %	38 %	25,1 %
» II	45,0 »	35,4 »	25,1 »
» III	46,0 »	34,0 »	22,0 »
Mittel	47,9 %	35,8 %	24,1 %

Es ergibt sich somit ein Total von 106,8 % des Ausgangsmaterials, bedingt durch die bei der Säurespaltung notwendige Wasseraufnahme.

Die aus dem Rohzucker isolierte Digitoxose wird nach mehrmaligem Umkristallisieren in wasserhellen großen, 2—3 mm langen Kristalltafeln erhalten; sie schmilzt bei 107°, also etwas höher als die Angabe von Kiliani[1]) lautet (101°). Sie stimmt in allen übrigen Eigenschaften genau mit den Angaben ihres Entdeckers überein. Da Kiliani einmal eine zweite Digitoxoseformel, allerdings nur vorübergehend ($C_9H_{18}O_6$), in Erwägung gezogen hatte, führten wir mit unserem schönen und absolut reinen Prokukt eine Molokulargewichtsbestimmung aus:

0,1990 g Substanz gelöst in 10,31 g H_2O geben eine Depression von 0,259° = M = 137,8.

0,3141 g Substanz gelöst in 10,31 g H_2O geben eine Depression von 0,401° = M = 140,6.

Die Kilianische Formel $C_6H_{12}O_4$ verlangt M = 148, während die andere Formel 222 verlangen würde. Der von uns isolierte kristallisierte Zucker ist also reine Digitoxose.

Die Hauptschwierigkeit bestand nun darin, über diesen öligen, bei der hydrolytischen Spaltung neu entdeckten Anteil des Digitoxins näheren Aufschluß zu erhalten. Im Anfang hielt ich die Substanz auch für einen Zucker, weil Fehlingsche Lösung reduziert wurde und auch eine Reaktion auftrat mit salzsaurem Phenylhydrazin und p-Brom-Phenylhydrazin. Dagegen bildete sich kein Oxim. Noch zahlreiche andere Parallelversuche zwischen Öl und Digitoxose erwiesen sich aber später, wie bereits erwähnt, als irreführend, weil eben das Öl stets veriable Mengen von Digitoxose enthalten hatte. So ist leider sehr viel Zeit und recht kostbares Material verloren gegangen. Ganz rein wurde das Öl schließlich nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten; dasselbe wurde dann noch der Vakuumdestillation unterworfen. Bei etwa 115° und 13 mm Hg-Druck ging ein fast wasserhelles Öl über, das folgende Eigenschaften zeigte: Die Substanz ist löslich in Wasser unter leichter Opaleszenz, klarlöslich in Alkohol, Azeton, Essigäther, Eisessig.

Das Öl in Wasser gelöst zeigt in Dosen von 1—2 mg absolut keine Herzwirkung am Frosch. Fehlingsche Lösung wird nicht reduziert; bei Ausführung der Kellerschen Reaktion färbt sich der Eisessig tief blau-grün, genau wie bei Digitoxose und bei den flüch-

1) Archiv der Pharmacie Bd. 324, S. 486.

tigen Kristallen. Eine Untersuchung über die Intensität der Färbung bei Anwendung von Öl und von flüchtigen Kristallen ergab nahezu identische Werte; vielleicht färbte das Öl etwas weniger intensiv; jedenfalls aber war die Färbung bei Verwendung von 0,5 mg Öl mindestens so stark wie bei 1 mg Digitoxin. Damit war sofort der Hinweis auf die Beziehung zwischen Öl und flüchtigen Kristallen gegeben: beide sind Bestandteile des Digitoxinmoleküls, reduzieren alkalische Kupferlösungen nicht, geben intensiv die Kellersche Reaktion, sind pharmakologisch indifferent.

Das nächstliegende war, zu prüfen, ob das oben erwähnte Digitan, d. h. Digitoxin minus flüchtige Kristalle bei der hydrolytischen Spaltung noch das Öl liefert. Schon oben ist ja erwähnt, daß bei der Spaltung des Digitans Digitoxose und Digitoxigenin erhalten wurden. Diese Verhältnisse mußten noch qantitativ geprüft werden.

1,1 g Digitan wurden in der oben beschriebenen Weise mit HCl gespalten. Es wurden erhalten 0,6 g Digitoxigenin = 54,5 %. Die Behandlung des wasserlöslichen Anteils erst mit Azeton dann mit trockenem Essigäther + Petroläther lieferte Digitoxoserohprodukt 0,47 g = 43 %. Der in Essigäther — Petroläthermischung lösliche Anteil betrug 0,04 g = 3,7 %. Während bei der Spaltung des Digitoxins die Ölausbeute 24,1 % betrug, ist somit der Anteil hier auf 3,7 % gesunken. Bei einem zweiten Spaltungsversuch des Digitans konnten nur Spuren des Öls erhalten werden.

Es scheint also, daß die Entfernung der flüchtigen Kristalle aus dem Digitoxinmolekül auch das Auftreten des Öls bei der hydrolytischen Spaltung des verbliebenen Digitoxinrestes sehr stark herabsetzt oder ganz aufhebt.

In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß, wie oben angegeben, die Rohausbeute an flüchtigen Kristallen 24,4 % des Digitoxins betrug; die des Öls bei der Säurespaltung 24,1 %. Natürlich ist diese fast identische Zahl in Anbetracht des ziemlich unreinen Zustandes, in welchem die beiden Rohprodukte gewonnen werden, eine gewisse Zufälligkeit, aber sie beweist doch, daß keine großen Verschiedenheiten bestehen zwischen dem quantitativen Anteil, den die beiden Produkte am Digitoxinmolekül besitzen.

Nach diesen Feststellungen erschien die weitere Aufklärung über die gegenseitigen Beziehungen der beiden offenbar verwandten Substanzen notwendig. Leider stellten sich dem sehr große Schwierigkeiten entgegen, die zum Teil in dem nur in sehr geringer Menge zu beschaffenden Material lagen, da schon ein sehr großer Teil des reinen Digitoxins für die vorausgehenden Untersuchungen aufgebraucht worden war und neues herzustellen unmöglich wurde, da die

Kosten der ganzen Untersuchung allmählich gewaltige Dimensionen annahmen.

Schon bei den ersten Elementaranalysen zeigte sich die Unmöglichkeit, für das Öl gleichmäßige Zahlen zu erhalten. Es hängt das offenbar damit zusammen, daß aus der dickflüssigen zähen Masse die angewandten Lösungsmittel, Wasser einerseit, Essigäther anderseits, nicht mehr völlig zu entfernen waren. Auch die durch Destillation gewonnenen Produkte gaben noch Differenzen von fast 1% Kohlenstoff. Die erhaltenen Zahlen für C schwanken zwischen 53,3 und 56,3, wobei am häufigsten vertreten sind die Zahlen mit etwa 54,5. Die Wasserstoffprozente sind auch nicht konstant, wie dies ja auch zu erwarten war; sie bewegen sich zwischen 8,7% als Maximum und 7,7% als Minimum, wobei am häufigsten Zahlen von etwa 8,3% gefunden wurden.

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden teils in Wasser, teis in Eisessig ausgeführt, die erhaltenen Werte betrugen 153,5; 140,0; 148,0; 198,5; Mittel = 160,0.

Wenn es auch nicht möglich ist, auf Grund dieser Resultate eine Elementarformel aufzustellen, so zeigt sich doch sofort, daß das Öl weder in Beziehung stehen kann zur Digitoxose noch zum Digitoxigenin. Dagegen weisen die bei den Analysen erhaltenen Zahlen mit einem Mittel von etwa 54,5% C und 8,3% H auf eine nähere Beziehung zu den flüchtigen Kristallen hin (C 55,6, H 8,0) und ebenso auch die Molekulargewichtszahlen. Es ist ja auch nicht zu erwarten, daß bei der Vakuum-Sublimation einerseits und der Säurespaltung anderseits der gleiche Körper entstehen werde; beide werden trotz der nahen Verwandschaft, welche die oben erwähnten Eigenschaften beweisen, durch irgendwelche Gruppen sich voneinander unterscheiden. Als Beweis für diese letztere Auffassung dient das Verhalten gegenüber Jod.

8 mg flüchtiger Kristalle aufgelöst in 5,0 ccm Wasser verbrauchen nach der Willstätterschen Methode[1]) 3,51 ccm n/10 Jod; dabei tritt ein deutlicher Geruch nach Jodoform auf.

Wenn wir für die flüchtigen Kristalle ein Molekulargewicht von 174 annehmen, so müssen also etwa 4 J_2 pro Molekül aufgenommen werden.

Digitoxose genau in der gleichen Weise behandelt verbraucht 1 J_2 pro Molekül. 22,8 mg Öl gelöst in 3 ccm Wasser verbrauchen 0,52 ccm n/10 Jod.

Es verbrauchen somit 10 mg der flüchtigen Kristalle 4,40 ccm n/10 Jod

1) B. B. 1918, Bd. 51, S. 780.

und 10 mg Öl 0,23 ccm n/10 Jod. Der Jodverbrauch bei den Kristallen ist etwa 20mal größer, bei dem Öl ist die geringe verbrauchte Menge offenbar auf eine Verunreinigung zurückzuführen.

Mit salzsaurem Phenylhydrazin reagieren beide Substanzen im Gegensatz zur Digitoxose nicht. Dagegen addieren beide lebhaft Brom. Ganz besonders auffallend war, daß die Kristalle bei längerem Aufbewahren sich nach und nach gelblich färbten und schließlich in ein Öl übergingen. Es wurde deshalb versucht, die Kristalle direkt in das Öl überzuführen, indem sie derselben Einwirkung ausgesetzt wurden wie das Digitoxin bei der Säurespaltung.

12 mg Sublimat werden mit 1 ccm des HCl-Alkohol-Wassergemisches übergossen; es tritt Grünfärbung auf. Nach 1 Stunde wird mit NH_3 neutralisiert, eingetrocknet und der Rückstand mit Azeton-Essigester ausgezogen. Wiedergewonnen 6,3 mg, welche verbrauchen 0,46 cm n/10 Jod, somit 10 mg = 0,74 ccm.

30 mg Sublimat werden mit demselben Säuregemisch 6 Stunden lang behandelt, mit Natron neutralisiert und das Produkt aus dem getrockneten Rückstand ausgezogen. Erhalten 18,2 mg, welche verbrauchen 1,43 ccm n/10 Jod oder 10 mg = 0,78 ccm n/10 Jod, es hat somit beide Male durch die Säurebildung eine bedeutende Verringerung der Jodaufnahme stattgefunden.

0,2 g durch Sublimation nochmals besonders gereinigter Kristalle werden mit der entsprechenden Menge des HCl-Wasser-Alkoholgemisches übergossen und 15 Stunden stehen gelassen. Im Gegensatz zu dem ersten Versuch färbt sich die Flüssigkeit nur grünlich, ohne Bildung von Niederschlägen und Trübungen. Es wird mit Wasser verdünnt, mit Bikarbonat neutralisiert, im Vakuum eingedunstet, mit Azeton ausgezogen. Der Azeton wird langsam verjagt, der Rückstand in Wasser gelöst und eingedunstet. Es hinterbleibt im Vakuum wiederum ein dickes, leicht gelb gefärbtes Öl, das sich bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum als flüchtig erweist, so daß die Totalausbeute wegen der stetigen Gewichtsabnahme nicht genau festzustellen ist. Durch Erhitzen dieses Öls im Vakuum war kein Sublimat mehr zu gewinnen.

Ein Versuch durch Behandeln von Digitoxose mit dem HCl-Alkohol-Wassergemisch das Öl zu erhalten, mißlang, ebenso war es unmöglich, durch Destillation im Vakuum aus kristallisierter Digitoxose die flüchtigen Kristalle zu gewinnen.

Dagegen ist es einmal gelungen, aus dem Öl die Kristalle zu erhalten. Das Öl war im Vakuum überdestilliert worden und auch als Öl übergegangen. Das Destillationsprodukt wurde beiseite gestellt und blieb ein paar Wochen unbeachtet. Bei Wiederbetrachtung desselben hatte sich das Öl zum größten Teil in eine Kristallmasse verwandelt und an den Wandungen hatten die Kristalle die typische, feine, langausgezogene Form der sublimierenden Kristalle angenommen. In der Hoffnung, daß alles Öl sich schließlich in Kristalle umwandeln werde, wurde weiter stehen gelassen. Nach weiteren 2 Monaten war aber im Gegenteil leider die Kristallisation wieder verschwunden und alles in Öl zurückverwandelt.

Trotz aller Bemühungen ist es nicht gelungen, diesen, wohl durch eine Zufälligkeit begünstigten Vorgang wieder hervorzurufen. Es wurde dieses aus den Kristallen spontan erhaltene Öl zu einer Molekulargewichtsbestimmung benutzt. 0,1050 g gelöst in 6,06 g Eisessig gaben eine Depression von 0,44° = Mol.-Gew. 153,5.

Alle diese Ergebnisse sprechen wiederum wie die früheren für eine sehr nahe Beziehung der beiden Substanzen untereinander. Da die prozentuale Beteiligung beider am Digitoxinmolekül durch die quantitativen Spaltungsversuche festgestellt war, so hatte in Anbetracht der pharmakologischen Unwirksamkeit ein weiteres Studium der beiden Substanzen für mich keinen besonderen Wert mehr. Es wäre mir auch vorläufig gar nicht möglich gewesen, die hierfür notwendigen Substanzmengen zu beschaffen.

Auf Grund dieses ganzen im vorausgehenden mitgeteilten umfangreichen Materials konnte nun zur Aufstellung der Digitoxinformel geschritten werden; daß dieselbe mit den von den früheren Autoren aufgestellten Formeln nicht mehr übereinstimmen konnte, ist ja ohne weiteres klar. Aus den Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen ergibt sich folgende Elementarformel:



$C_{44}H_{70}O_{14}$ Mol.-Gew. 822,6[1]).

Berechnet	C 64,19 %	H 8,58 %	O 27,23 %	Mol.-Gew. 822,6.
Gefunden	» 64,19 »	» 8,61 »	» 27,15 »	» » 773,3.

Die Richtigkeit dieser Formel war durch die Ergebnisse der Spaltung zu prüfen. Gemäß dem früher Gesagten kommen hierfür zwei Verfahren in Betracht: 1. die Vakuumsublimation mit nachfolgender Säurespaltung des Rückstandes und 2. die primäre Säurespaltung.

1a. Digitoxin im Vakuum gespalten ergibt:

flüchtige Kristalle $C_8H_{14}O_4$ = Mol.-Gew. 174,1 und Digitan.

Unter Zugrundelegung des Molekulargewichts des Digitoxins von 822,6 verlangt diese Spaltung eine Ausbeute an flüchtigen Kristallen von 21,0 %, als Rohprodukt wurden erhalten 24,8 %.

1) Es war auch die Formel mit H_{72} in Betracht gezogen worden; sie hätte auch sehr gut zu den Analysen gepaßt, dagegen sprechen die Substitutionsversuche deutlich für obige Formel.

Bei Annahme der Elemtarformel $C_{44}H_{70}O_{14}$ für Digitoxin ergibt sich nach Abscheidung der flüchtigen Kristalle $C_8H_{14}O_4$ für das Digitan die Elementarformel $C_{36}H_{56}O_{10}$, welche verlangt

	C 66,62 %	H 8,71 %	Mol.-Gew. 648,5.
Gefunden	» 66,28 »	» 8,89 »	» » 581.

1b. Die Säurespaltung des Digitans ergibt Digitoxigenin + Digitoxose.

$$C_{36}H_{56}O_{10} + 2\,H_2O = C_{24}H_{36}O_4 + 2\,C_6H_{12}O_4$$

	$C_{36}H_{56}O_{10}$	$C_{24}H_{36}O_4$	$2\,C_6H_{12}O_4$
Mol.-Gew.	648,5	388,3	296,2
Ausbeute berechnet		59,9 %	45,6 %
» gefunden		54,5 »	42,7 »

Das quantitative Ergebnis der Spaltungsprodukte entspricht also in befriedigender Weise der aufgestellten Digitoxinformel.

2. Primäre Säurespaltung

$$C_{44}H_{70}O_{14} + 2\,H_2O = C_{24}H_{36}O_4 + 2\,C_6H_{12}O_4 + C_8H_{14}O_4\,(?)$$

	Digitoxin	Digitoxigenin	Digitoxose	Öl
	$C_{44}H_{70}O_{14}$	$C_{24}H_{36}O_4$	$2\,C_6H_{12}O_4$	$C_8H_{14}O_4$ (?)
Mol.-Gew.	822,6	388,3	296,2	174,1 (160,0)
Ausbeute berechnet		47,2 %	36,0 %	21,2 %
» gefunden		46,9 »	35,8 »	24,1 »

Bei dieser Spaltung ist für das Öl willkürlich die Elementarformel, welche für die flüchtigen Kristalle aufgestellt worden war, als den wirklichen Verhältnissen am nächsten kommend eingesetzt worden. Soweit es sich nur um die Berechnung der Ausbeuten bei der Digitoxinspaltung handelt, dürfte diese Unterschiebung gerechtfertigt erscheinen nach allem, was über die nahe Beziehung der beiden Substanzen ausgeführt worden ist, speziell auch unter Berücksichtigung des hierbei namenlich in Betracht kommenden Molekulargewichtes (160,0 gefunden an Stelle von 174,1 berechnet). Auch dieses Spaltungsschema zeigt uns die Richtigkeit der aufgestellten Digitoxinformel, welche weiter noch gestützt wird durch die im Folgenden mitgeteilten Substitutionsversuche.

Substitutionsversuche.

Aus dem Vorangehenden ergibt sich, daß vom Digitoxin ausgehend wir durch die Vakuumspaltung zunächst zum Digitan gelangen, dem noch die völlige Digitoxinwirkung zukommt, dann zum Digitoxigenin, das die Herzwirkung ebenfalls noch zeigt, aber daneben bereits Krampferscheinungen auslöst, während das Anhydrodigitoxigenin keine Digitaliswirkung mehr zeigt.

Konform dem ursprünglichen Zweck dieser Arbeit habe ich versucht, durch Änderungen am Molekül auch Änderungen in der Wir-

kung zu erzielen, um so vielleicht zu einem Aufschluß über die für die therapeutische Wirkung in Betracht kommenden chemischen Gruppen zu gelangen.

Benzoylierung von Digitoxin.

1,0 g Digitoxin werden in 6 g reinem Pyridin gelöst und unter gutem Schütteln in diese Lösung bei 0° langsam 3 g Benzoylchlorid eingetropft. Es scheidet sich reichlich salzsaures Pyridin aus. Nach sechs-stündigem Stehen wird die stark rot gefärbte Flüssigkeit in eisgekühlte Schwefelsäure (1 : 20) eingetragen, das ausfallende Öl, welches sich bald am Boden festsetzt, wird mit Wasser gut gewaschen und dann getrocknet. Zur Entfernung von überschüssiger Benzoesäure wird mit Petroläther gut ausgespült. Bei 37° getrocknet, erstarrt das Öl zu einem festen Kristallkuchen von sehr schön ausgebildeten langen Spießen. Trotz dieser auffallend schönen und leichten Kristallisation des Rohproduktes gelingt es nur schwer, das reine Präparat zu kristallisieren. Am besten erreicht man dies noch auf folgende Weise: Man erwärmt die äthyl- oder methylalkoholische Lösung unter kräftigem Umschütteln kurze Zeit mit Tierkohle und gießt hierauf in Wasser ein. Es scheidet sich ein amorphes Produkt aus, das nach dem Trocknen im Vakuum in Benzol gelöst wird und dieser Lösung wird so viel Petroläther zugesetzt, bis die Anzeichen einer nahenden Trübung sich einstellen. Beim Stehen in der Kälte scheiden sich nach mehreren Tagen rosettenförmige, aus kleinen Stäbchen gebildete Kristalle ab. Durch Impfen mit den so gewonnenen Kristallen kann man in den weiteren Lösungen die Kristallisation wesentlich beschleunigen. Auch aus Tetrachlorkohlenstoff entsteht bei mehrtägigem Stehen ein Kristallkuchen. Ausbeute an Rohprodukt 1,35 g.

Das erhaltene Bezoyldigitoxin ist leicht löslich in Äther, Essigäther, Benzol, Chloroform, Aethylenbromid und Eisessig, ziemlich leicht in Alkohol und Tetrachlorkohlenstoff, weniger leicht in Methylalkohol. Es sintert bei 145° und schmilzt bei 156—158°.

Bei der Analyse wurden für Benzoyldigitoxin folgende Werte erhalten:

Präparat I.

0,1596 g Substanz gaben 0,4106 g CO_2 und 0,1006 g H_2O, entsprechend C = 70,16 %, H = 7,05 %.

Präparat II.

0,1502 g Substanz gaben 0,3888 g CO_2 und 0,0935 g H_2O, entsprechend C = 70,59 %, H = 6,96 %.

Präparat III.

0,1109 g Substanz gaben 0,2867 g CO_2 und 0,0690 g H_2O, entsprechend C = 70,51 %, H = 6,96 %.

Präparat IV.

0,1376 g Substanz gaben 0,3542 g CO_2 und 0,0862 g H_2O, entsprechend C = 70,20 %, H = 7,01 %.

Mittel gefunden für C = 70,38 %, H = 6,99 %.

Bei der aufgestellten Digitoxinformel $C_{44}H_{70}O_{14}$ verlangt ein

Eintritt von 5 Benzoylresten	C 70,60 %	H 6,76 %
» » 4 »	» 69,77 »	» 7,00 »

Es kann somit nur eine fünfache Substitution in Frage kommen.

Bei der Prüfung am Froschherzen erwiesen sich Dosen bis zu 1,5 mg als unwirksam, ebenso bei der subkutanten Injektion an der Katze.

Durch die Benzoylierung ist somit aus dem Digitoxin ein unwirksames Produkt entstanden. Es geht daraus hervor, daß für die spezifische Wirkung des Digitoxins 5 Hydroxylgruppen von Bedeutung sind; dagegen ist die Frage noch offen, ob der Verschluß aller 5 Hydroxyle notwendig ist, um die spezifische Wirkung ganz aufzuheben. Die Entscheidung hierüber wurde uns durch den zufälligen unvollständigen Ausfall weiterer Substitutionen ermöglicht.

Kondensation mit Phenylisocyanat.

1 g Digitoxin gelöst in 40 g Azeton wird mit 0,8 g Phenylisocyanat versetzt und 5—6 Stunden erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird sodann mit Petroläther ausgefällt, die ausgefallene Substanz wird in Äthylalkohol gelöst, die erhaltene Lösung zur Abscheidung von Diphenylharnstoff konzentriert, filtriert, im Exsikkator eingedunstet, mit Essigäther anfgenommen und mit Petroläther gefällt; diese Prozedur wurde mehrmals sorgfältig wiederholt. Es resultiert eine rein weiße, nicht kristallisierende Substanz; nach der N-Bestimmung sind 2 Moleküle Phenylisocyanat eingetreten.

Die quantitative pharmakologische Prüfung dieser Substanz ergab bei Herbstfröschen im Mittel einen Wert = $^1/_2$—$^2/_3$ von dem des Digitoxins. Der Eintritt von 2 Molekülen hat somit nicht genügt, um die Wirkung des Digitoxins aufzuheben.

Ein Versuch der Azetylierung mißlang; es wurde nur ein gelblicher Firnis erhalten, der sich sehr schwer und nur in 70—80 % Alkohol in Lösung bringen ließ und dessen Prüfung an Herbstfröschen in kleinen Dosen (0,5 mg) keine Wirkung ergab, bei größeren Dosen störte die Anwesenheit des Lösungsmittels zu sehr.

Veresterung mit Stearinsäure.

1 g Digitoxin gelöst in 5 g wasserfreiem Pyridin (Kahlbaum) wird langsam unter starker Kühlung in eine Mischung von 5 g Pyridin + 5 g

Stearinsäurechlorid eingerührt. Das verschlossene Gefäß wird sodann 22 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, wobei sich der anfangs halb feste Brei fast ganz verflüssigt. Unter guter Kühlung wird in eine verdünnte Schwefelsäurelösung (1 konz. H_2SO_4 : 20 H_2O) eingetragen, das ausgeschiedene Produkt abgenutscht und mit Wasser gut nachgewaschen. Das Rohprodukt wird in Chloroform gelöst und diese Lösung in dünnem Strahl in Alkohol eingegossen. Der sofort entstandene Niederschlag erwieß sich unter dem Mikroskop als ein Gemisch von Blättchen und wenig lichtbrechenden Kugeln. Nachdem die Fällung wiederholt worden, waren die Blättchen verschwunden; es wurde dann noch zweimal umgefällt. Es wurden dann weitere Kondensationsprodukte in der Weise gereinigt, daß sie in Isobutylalkohol oder Phenol gelöst und in dünnem Strahl in Alkohol eingegossen wurden, unter je zweimaliger Wiederholung dieser Prozedur.

Die Substanz, die völlig weiß ist, löst sich leicht in Äther, CS_2 Azeton, Essigäther, Phenol, Chloroform, Toluol, ziemlich leicht in Isobutylalkohol, Petroläther und Olivenöl, schwer in Eisessig. In Äthyl- und Methylalkohol ist sie fast ganz unlöslich.

Die Elementaranalysen ergaben folgende Werte:

Präparat I, aus Isobutylalkohol gefällt:

0,1074 g Substanz gaben 0,2941 g CO_2 und 0,1065 g H_2O, entsprechend C = 74,68 %, H = 11,09 %.

Präparat II, aus Chloroform gefällt:

0,1201 g Substanz gaben 0,3294 g CO_2, entsprechend C = 74.80 %.

Präparat III, aus Phenol gefällt:

0,1395 g Substanz gaben 0,3817 g CO_2 und 0,1358 g H_2O, entsprechend C = 74,62 %, H = 10,89 %.

Gefunden im Mittat 74,70 % C und 10,99 % H.

Der Eintritt von 5 Molekülen Stearinsäure verlangt C 74,67 %, H 11,22 %.
» » » 4 » » » » 73,80 », » 10,97 »

Die erhaltenen Zahlen weisen demnach mit aller Deutlichkeit darauf hin, daß auch 5 Stearinsäuremoleküle als eingetreten anzunehmen sind.

Die pharmakologische Prüfung dieser Substanz stieß wegen ihrer Unlöslichkeit auf große Schwierigkeiten. Es wurde schließlich eine feine Emulsion des in Olivenöl gelösten Präparates bei Fröschen und Katzen geprüft; Dosen von 4 mg erwiesen sich dabei als unwirksam.

Es ergibt sich somit aus den verschiedenen Kondensationsversuchen, daß ein Verschluß von 5 Hydroxylen im Digitoxinmolekül

zu einer völligen Unwirksamkeit der Substanz führt, während bei Eintritt von nur 2 Phenylisocyanatresten noch ein Teil der spezifischen Herzwirkung erhalten bleibt.

Substitution des Digitans.

Digitan wurde genau in der gleichen Weise wie Digitoxin benzoyliert. Das Rohprodukt war kristallinisch, die Ausbeute wesentlich weniger gut als bei Digitoxin. Das Produkt war im Tierversuch ebenfalls unwirksam.

Substitution des Digitoxigenins.

Bei der Substitutierung von 5 OH-Gruppen am Digitoxinmolekül ist anzunehmen, daß je 2 der Säurereste an die beiden Zuckermoleküle gehen und einer an das Digitoxigenin. Um dies zu kontrollieren, wurden analoge Versuche am reinen Digitoxigenin vorgenommen.

0,3 g Digitoxigenin werden in 2 g Pyridin gelöst und 0,4 g Benzoylchlorid unter guter Kühlung zugetropft. Nach siebenstündigem Stehen wird in eisgekühlte Schwefelsäure (1 : 20 H_2O) eingetragen, das ausgefallene zähe Produkt wiederholt mit Wasser und verdünnter Sodalösung gewaschen, und da keine Erstarrung eintritt, schließlich im Exsikkator getrocknet. Beim Anreiben mit trockenem Äther entsteht ein weißes Pulver, das sich aus Essigäther umkristallisieren läßt und bei 241° schmilzt. Dasselbe erweist sich als unverändertes Digitoxigenin.

0,3 g Digitoxigenin werden mit 0,5 g Benzoesäureanhydrid innig verrieben und 6 Stunden im Einschlußrohr auf 180° erhitzt. Es entsteht ein braunes Reaktionsprodukt, aus welchem sich 2 Körper vom Schmelzpunkt 201 und 169 isolieren lassen, die aber beide noch die charakteristische Färbung für Digitoxigenin bei der Kellerschen Reaktion geben. Weitere Versuche mit höherer und niederer Temperatur führten auch nicht zum Ziel. Es erschien zwecklos, mit den erhaltenen unsicheren Reaktionsprodukten Tierversuche auszuführen.

Azetylierung.

0,5 g Digitoxigenin werden mit 0,5 g geschmolzenem Natriumazetat innig verrieben und mit 2,5 g Essigsäureanhydrid 1 Stunde lang am Rückflußkühler auf 120—130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser verdünnt und mit Natriumbikarbonat neutralisiert, wobei sich der Körper fest ausscheidet. Nach Aussehen desselben bestehen Zweifel an der Einheitlichkeit des Reaktionskörpers; man löst deshalb zur Reinigung zunächst alles in Alkohol und verdünnt mit Wasser bis zur fast völligen Ausfällung, wodurch das anhaftende Essigsäureanhydrid entfernt wird. Von der noch etwas trüben Lauge wird die ausgeschiedene Substanz getrennt und aus 85 %igem Alkohol umkristallisiert, wodurch man ein sehr schönes und völlig einheitliches Produkt erhält, das aus wasserhellen, wohl ausgebildeten

Prismen besteht. Es wird noch zweimal umkristallisiert, worauf durch wiederholtes Umkristallisieren weder die Kristallform noch der Schmelzpunkt sich ändert; der letztere beträgt 219—220°. Die Ausbeute an dem reinen Endprodukt ist etwa 70%.

0,1344 g Substanz gaben 0,3549 g CO_2 und 0,1067 g H_2O, entsprechend C = 72,02%, H = 8,88%.

0,1525 g Substanz gaben 0,4033 g CO_2 und 0,1202 g H_2O, entsprechend C = 72,12%, H = 8,82%.

Unsere Digitoxigeninformel $C_{24}H_{36}O_4$ mit einem Azetylrest

verlangt: C = 72,52, H = 8,90,
gefunden: » = 72,07, » = 8,85.

Bei einem Eintritt von 2 Azetylresten müßten nur noch 71,14% C und 8,54% H vorhanden sein, es kann sich somit nur um eine Monoazetylverbindung handeln. Offenbar ist trotz des mehrfachen Umkristallisierens doch noch etwas Essigsäure an dem Produkt hängen geblieben, was bei den niedrigen C- und H-Werten der Essigsäure die obigen Differenzen zwischen den berechneten und gefundenen Werten erklärt.

Die mit dieser Substanz ausgeführten Tierversuche ergaben bei Fröschen in Dosen von 0,8 mg gar keine Herzwirkung, dagegen war die für Digitoxigenin charakteristische Krampfwirkung noch deutlich da. Es würde sich daraus die interessante Folgerung ergeben, daß die Krampfwirkung und die charakteristische Digitaliswirkung des Digitoxigenins nicht von derselben Gruppe ausgelöst werden. Auch bei Katzen ließ sich durch Dosen von 2 mg keine Veränderung am Herzen nachweisen. Also auch beim Digitoxigenin ist die charakteristische Herzwirkung an eine offene Hydroxylgruppe gebunden. Es decken sich diese Befunde völlig mit den früher erwähnten bei der Prüfung des Anhydrodigitoxigenins. Auch dort ist durch die intensive HCl-Behandlung die Herzwirkung verloren gegangen, während die Krampfwirkung blieb.

Das Ergebnis der Azetylierung des Digitoxigenins beweist also die Richtigkeit der oben geäußerten Vermutung, daß am Digitoxinmolekül von den 5 wirksamen OH-Gruppen 4 auf Digitoxose entfallen und eine auf Digitoxigenin. Damit wird auch weiter verständlich, daß beim Digitoxigenin, wie früher erwähnt, die Herzwirkung gegenüber dem Digitoxin quantitativ und qualitiv verändert ist.

Aus diesen Substitutionsversuchen und deren pharmakologischen Ergebnissen folgt, daß dem Organismus 3 Wege offen stehen, um sich gegen die Digitalisgifte zu wehren. Erstens die hydrolytische

Spaltung, zweitens die Veresterung, drittens die Ausscheidung der unveränderten Substanz. Welcher dieser 3 Vorgänge am ehesten in Betracht kommt für das Erlöschen der Digitaliswirkung im Organismus, entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis.

Im Vorausgehenden ist schon mehrfach darauf hingewiesen worden, daß die Digitoxine des Handels meist verunreinigt seien. Zum Beweis für diese Angabe will ich im folgenden noch kurz unsere diesbezüglichen Erfahrungen mitteilen. Ich bemerke dazu, daß ich auf mir geäußerten Wunsch die Firmen nicht nenne, sie gehörten verschiedenen Ländern an.

Im Jahre 1912 wurden 5 g kristallisiertes Digitoxin in Originalpackung von einer ersten Firma bezogen. Die Substanz war unter dem Mikroskop undeutlich kristallin. Aus einer heißen Lösung in 50%igen Alkohol schied sie sich scheinbar gut kristallinisch aus. Unter dem Mikroskop zeigte sich aber, daß der Niederschlag aus ganz verschiedenen Formationen bestand. Es waren schmale Tafeln, Nadeln in Büscheln, Drusen, Stechapfelformen und kleine Körnchen vorhanden. Durch fraktionierte Kristallisation ließen sich 1,6 g reines Digitoxin gewinnen, das mit dem von mir oben beschriebenen völlig übereinstimmte. Beim Versuch, den Rest zur Kristallisation zu bringen, erhielt man stets in der Hauptsache die kleinen Kügelchen, vermischt mit einzelnen Nadelbüscheln. Der Schmelzpunkt dieser Substanz lag ungefähr bei 190°. Die hydrolytische Spaltung, in der beschriebenen Weise ausgeführt, lieferte Digitoxigenin, Digitoxose und das Öl. Das Digitoxigenin unterschied sich deutlich von dem aus reinem Digitoxin gewonnenen bei Anwendung der Kellerschen Reaktion. Es entstand eine rote Zone, und beim Durchschütteln färbte sich das Gemenge burgunderrot. Der Schmelzpunkt dieses Digitoxigenins lag bei 224°. Digitoxose und Öl waren identisch mit dem von uns gewonnenen, nur waren die Ausbeuten viel schlechter und die Digitoxose schwerer zur Kristallisation zu bringen.

Im Jahre 1916 wurden nochmals 5 g Digitoxin[1]) bezogen. Das Produkt war leicht gelblich und zeigte unter dem Mikroskop gar keine deutlichen Kristallformen. Bei der fraktionierten Kristallisation ließ sich überhaupt kein reines Digitoxin gewinnen. Aus verdünntem heißem Alkohol fielen immer nur die erwähnten Körnchen, vermischt mit Stechapfelformen, aus. Die Elementaranalyse ergab:

$$0{,}1088 \text{ g Substanz} = 0{,}2519 \text{ g } CO_2 \text{ und } 0{,}0846 \text{ g } H_2O$$
$$= 63{,}14\,\% \text{ C und } 8{,}70\,\% \text{ H.}$$

1) Nicht in Originalpackung.

Also 1 % zuwenig Kohlenstoff; der Schmelzpunkt lag bei 150—152°. Bei der Kellerschen Reaktion zeigte sich eine rote Zone an der Berührungsstelle mit der H_2SO_4, sonst war kein Unterschied. Im Froschversuch erwies sich das Präparat als nahezu normal wirksam.

Von ganz anderer Herkunft waren 2 g reiner Substanz, die ich ebenfalls im Jahre 1912 erhielt. Das Präparat machte einen sehr guten Eindruck, war rein weiß und deutlich kristallinisch. Als mit 1 mg dieses Produktes die Kellersche Reaktion ausgeführt wurde, trat nur eine ganz schwache Blaufärbung der Lösung auf. Bei der Prüfung am Frosch bewirkten 1,5 mg erst in 30 Minuten den systolischen Stillstand. Der Schmelzpunkt der Substanz lag zwischen 245—250°. Die Elementaranalyse ergab folgendes Resultat:

0,1018 g Substanz gaben 0,2721 g CO_2 und 0,0924 g H_2O
= 72,90 % C und 10,15 % H.

Es konnte sich also unmöglich um Digitoxin oder reines Digitaline handeln; vermutet wurde ein Gemenge. Es wurde deshalb die Substanz der fraktionierten Kristallisation aus verdünntem Alkohol unterworfen, indem sie zunächst in warmem 96 %igem Alkohol gelöst und dann heißes Wasser bis zur Konzentration von 75 % Alkohol zugegeben wurde. Beim Abkühlen bildeten sich schöne lange Nadeln, die abfiltriert und nochmals aus 75 %igem Alkohol umkristallisiert wurden. Die getrocknete Substanz ergibt bei der Kellerschen Reaktion gar keine Blaufärbung mehr; 3 mg erweisen sich beim Frosch als unwirksam. Die Elementaranalyse ergab für 0,1226 g Substanz = 0,3351 g CO_2 und 0,1106 g H_2O = 74,54 % C und 10,10 % H. Dasselbe Präparat wurde vor der Analyse im Vakuum bei 80° getrocknet: 0,1522 g Substanz gaben 0,4151 g CO_2 und 0,1408 g H_2O = 74,42 % C und 10,35 % H. Es beweist diese zweite Analyse, daß die Substanz kein Wasser mehr abgibt. Der Körper schmilzt scharf bei 263°. Der Anteil dieser Fraktion am Ausgangsprodukt betrug etwa 80 %. Allfälliges Digitoxin mußte sich in der alkoholischen Mutterlauge befinden. Dieselbe wurde deshalb mit heißem Wasser soweit verdünnt, daß der Alkoholgehalt etwa 40 % betrug. Es schieden sich nun Tafeln aus, die völlig denen des reinen Digitoxins glichen, vermischt mit einzelnen Nadeln. Dieses Produkt gab schon in der Menge von 1 mg eine deutliche Digitoxinreaktion; bei der Prüfung am Frosch bewirken 0,5 mg in etwa 12 Minuten den Herzstillstand. Es handelte sich also bei diesem Digitaline cristallisée trotz des schönen Aussehens um ein stark verunreinigtes Präparat, das kaum 20 % wirksames Digitoxin enthielt. Über die Natur des

anderen Anteiles, der offenbar auch ein chemisch reines Individuum ist, lassen sich nur Vermutungen anstellen. Wenn bei der Herstellung des Präparates nicht etwas ganz Fremdes dazu gekommen ist, so liegt wohl ein Abbauprodukt des Digitoxins aus der Digitoxigeninreihe vor, entstanden durch Einwirkung von Säuren und Alkalien. Leider konnte diese Frage nicht definitiv geklärt werden, da die Firma kein weiteres Material mehr lieferte.

Später erhielt ich von anderer Seite 2 g reines kristallisiertes Digitaline. Die Substanz war rein weiß, bestand mikroskopisch aus Kristalltrümmern, gab in der Menge von 1 mg eine normale Digitoxinreaktion und wirkte auch prompt am Frosch. Beim ersten Umkristallisieren aus heißem 50%igem Alkohol fallen Tafeln mit etwas Nadelbüscheln aus. Beim weiteren Umkristallisieren erhält man nur noch Tafeln. Diese Fraktion beträgt etwa 75% des Ausgangsmaterials. Mit dem vakuumtrockenen Präparat wurde eine Elementaranalyse ausgeführt:

0,1293 g Substanz gaben 0,3044 g CO_2 und 0,0994 g H_2O
= 64,24% C und 8,59% H.

Der Schmelzpunkt lag bei 251°. Es handelt sich somit um reines Digitoxin, völlig übereinstimmend mit dem meinigen, das den weitaus größten Teil dieses offenbar recht guten Handelsproduktes bildete.

Diese Resultate über die Zusammensetzung der im Handel befindlichen kristallisierten Digitoxine und Digitaline haben auch Bedeutung für die experimentelle Pharmakologie. Mehrfach hat man schon versucht, Aufschluß über die Schnelligkeit der Zerstörung des Digitoxins im Tierkörper zu erhalten. Bei den Spaltungsversuchen hat sich die viel höhere Resistenz des ganz reinen Digitoxins im Vergleich zu anderen Digitaliskörpern gegenüber der Hydrolyse ergeben. Es ist zum mindesten möglich, daß diese Differenz auch im Tierkörper besteht. Es sollten deshalb solche Untersuchungen nur mit einheitlichen reinen Präparaten durchgeführt werden, falls sie zu vergleichenden Schlußfolgerungen herangezogen werden sollen.

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode beschrieben, nach welcher man reines Digitoxin aus den Digitalisblättern gewinnen kann. Das so erhaltene Produkt unterscheidet sich bedeutend von den bisher als Digitoxin oder Digitaline bezeichneten Substanzen, die offenbar meist unrein gewesen sind.

Das reine Digitoxin kristallisiert in schmalen Platten; es schmilzt bei 252°. Die Elementarformel lautet $C_{44}H_{70}O_{14}$.

Durch Erhitzen im hohen Vakuum läßt sich aus dem Digitoxin ein sublimierender Körper gewinnen, der sehr schön kristallisiert, löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform, Azeton, Eisessig usw. Er schmilzt bei 114°; bei der Kellerschen Reaktion färbt sich der Eisessig noch intensiver blaugrün als bei reiner Digitoxose. Die Substanz gibt keinerlei Zuckerreaktionen; sie ist pharmakologisch indifferent, addiert Jod und Brom und hat die Elementarformel $C_8H_{14}O_4$.

Der nach Abspaltung dieses flüchtigen Körpers verbleibende Rest des Digitoxins wird als Digitan bezeichnet; er verhält sich pharmakologisch wie Digitoxin. Die Elementarformel lautet $C_{36}H_{56}O_{10}$. Durch Säuren läßt sich dieses Digitan in 1 Molekül Digitoxigenin und 2 Moleküle Digitoxose quantitativ spalten.

Wird reines Digitoxin der Spaltung durch Säuren unterworfen, so entstehen quantitativ 1 Molekül Digitoxigenin + 2 Moleküle Digitoxose + 1 Molekül einer öligen Substanz. Letztere ist das Äquivalent der sublimierenden Kristalle. Die beiden Substanzen stehen sich chemisch sehr nahe; durch Säurebehandlung der Kristalle entsteht eine dem Öl offenbar identische Substanz. Das Öl gibt stark die Digitoxosereaktion, ist kein Zucker und pharmakologisch indifferent.

Das bei der Säurespaltung des Digitoxins erhaltene Digitoxigenin ist dadurch charakterisiert, daß bei der Kellerschen Reaktion zuerst ein gelber Ring entsteht und dann der Eisessig sich hellgrün färbt. Beim Durchschütteln entsteht eine stabile smaragdgrüne Färbung mit Fluoreszenz, während die unreinen Digitoxigenine eine rötliche Farbe ergeben. Der Schmelzpunkt liegt bei 245°, die Elementarformel lautet $C_{24}H_{36}O_4$. Die Substanz besitzt noch eine deutliche Herzwirkung, die aber qualitativ und quantitativ etwas verschieden ist von der des Digitoxins. Daneben ist sie aber ein starkes zentrales Krampfgift.

Aus dem Digitoxigenin erhält man durch Säurebehandlung in der Wärme das Anhydrodigitoxigenin von der Elementarformel $C_{24}H_{34}O_3$; Schmelzpunkt 184°. Dasselbe Produkt wird direkt aus dem Digitoxin bei intensiverer Säurespaltung erhalten. Man kann die Spaltung so einrichten, daß nur das eine oder das andere Produkt aus Digitoxin entsteht. Die Spaltungen verlaufen stets quantitativ. Das Anhydrodigitoxigenin besitzt keine Herzwirkung mehr, wohl aber noch die Krampfwirkung.

Aus dem Digitoxigenin erhält man die Dixgeninsäure; Elementarformel $C_{24}H_{38}O_5$, Schmelzpunkt 244°, keine pharmakologische Wirkung mehr.

Die bei der Spaltung des Digitoxins quantitativ erhaltene Digitoxose entspricht den Angaben Kilianis; nur liegt der Schmelzpunkt bei 107° (101° nach Kiliani).

Die Herzwirkung des Digitoxins ist bedingt durch die Anwesenheit mehrerer Hydroxyle.

Durch Behandeln mit Benzoylchlorid und Stearinsäurechlorid erhält man kristallisierte Substitutionsprodukte des Digitoxins, wobei jeweils fünf Säurereste eingetreten sind. Die erhaltenen Produkte besitzen keine pharmakologische Wirkung mehr. Werden nur zwei OH verschlossen, so ist die Herzwirkung eine abgeschwächte.

Die Benzoylierung des Digitans annulliert ebenfalls, wie zu erwarten, dessen Wirkung auf das Herz.

Bei der Azetylierung des Digitoxigenins tritt nur ein Azetylrest ein. Das erhaltene Produkt zeigt keine Herzwirkung mehr, wohl aber noch die Krampfwirkung. Es verhält sich somit ähnlich wie das Anhydrodigitoxigenin. Die für die Herzwirkung maßgebende OH-Gruppe des Digitoxigenins ist somit in beiden Produkten unbrauchbar geworden, während für die Krampfwirkung offenbar eine andere Gruppe in Betracht kommt.

Die Untersuchung der im Handel befindlichen Präparate, welche als kristallisiert bezeichnet werden, ergibt eine sehr ungleiche Zusammensetzung derselben. Darunter leidet auch die pharmakologische Wirkung, welche bei einem Präparat nur $^1/_5$ der zu erwartenden betrug.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Prof. Dr. Heffter.)

Die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen.

II. Mitteilung: Arsen und Chinin.

Von
Dr. med. **S. G. Zondek,**
Assistent am Institut.

(Mit 4 Kurven im Text.)

In der ersten Mitteilung[1]) konnte gezeigt werden, daß am Froschherzen eine quantitative Verschiebung der für das Zelleben notwendigen Elektrolytkombinationen die Wirkung einzelner Gifte in ihrer Art und vor allem in ihrer Intensität stark beeinflussen kann. Zur Untersuchung gelangten das Muskarin und das Chloralhydraht. Es stellte sich heraus, daß zwischen dem letzteren und den Kaliumionen in bezug auf die Herzmuskelwirkung eine nahe pharmakologische Verwandtschaft besteht, die sich unter gewissen Bedingungen in der summierenden Giftwirkung und der antagonistischen Stellung zu den Calciumionen kundtut. Für die folgenden Untersuchungen habe ich zwei Körper gewählt, die chemisch zu dem Chloralhydrat keinerlei Beziehungen haben, am Herzen aber ebenfalls einen diastolischen Stillstand hervorrufen; es handelt sich um das Arsen und Chinin. Bei der Beurteilung der einzelnen Chloralhydratversuche begegnete man häufig Schwierigkeiten, die dadurch bedingt waren, daß das Chloralhydrat am Herzen einen doppelten Angriffspunkt hat, und zwar am Herzmuskel und den reizerzeugenden Herzganglien. Die Wechselwirkung, die zwischen diesen beiden Herzelementen besteht, macht es verständlich, daß die Untersuchungsergebnisse beim Chloral-

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1920, Bd. 87, S. 342.

hydrat mitunter nicht ganz eindeutig waren. Das Arsen und Chinin haben nun den Vorzug, daß ihre Wirkung in der Hauptsache nur den Herzmuskel betrifft. Zwar ist es möglich, daß auch die nervösen Herzelemente geschädigt werden können; sicherlich treten aber die nervösen Störungen erst viel später als die muskulären ein und treten hinter diesen fast ganz zurück. Die Untersuchungen mit Arsen und Chinin erschienen aber besonders deshalb interessant, weil man die Art ihrer Giftwirkung für eine grundsätzlich andere als die der Chloralhydratwirkung anzusehen geneigt war. Daß es sich bei der Chloralhydratvergiftung um einen reversiblen Vorgang handelt, war bekannt; dagegen nahm man an, daß das Arsen und Chinin eine irreversible, tödliche Protoplasmawirkung hat. Diese Auffassung führte meinerseits zu der Annahme, daß das Froschherz bei der Arsen und Chininvergiftung gegenüber einer Verschiebung der anorganischen Ionen ein prinzipiell anderes Verhalten als bei der Chloralhydratvergiftung zeigen müßte. Welcher Art nun in Wirklichkeit die Beziehungen zwischen dem Arsen und Chinin einerseits, und den anorganischen Ionen besonders den Ca-Ionen andererseits sind, sollen die folgenden Versuche zeigen. Betreffs der Versuchsanordnung s. I. Mitteilung.

1. Arsen.

Wie aus den Untersuchungen Joachimoglus[1]) hervorgeht, besteht am isolierten Froschherzen zwischen der Arsensäure und der arsenigen Säure in bezug auf die Giftigkeit ein ganz wesentlicher Unterschied. Auf die Salze der Arsensäure reagiert das Herz fast garnicht, während die Salze der arsenigen Säure noch in relativ schwachen Konzentrationen innerhalb kurzer Zeit einen absoluten diastolischen Stillstand herbeiführen. Die arsenige Säure wurde als Natriumsalz dem Herzen zugesetzt. Joachimoglu fand in Übereinstimmung mit O. Loewi[2]), daß 0,02 %ige Natriumarsenitlösungen in ungefähr 20 Minuten zum Herzstillstand führen. Höhere Konzentrationen wurden nicht untersucht; auch mit noch wesentlich schwächeren Konzentrationen gelang es, einen Herzstillstand herbeizuführen; die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung währte entsprechend länger. Diese Resultate, die Joachimoglu bei Rana esculenta gefunden hat, gelten, wie ich durch meine Untersuchungen bestätigen kann, auch für Rana temporaria.

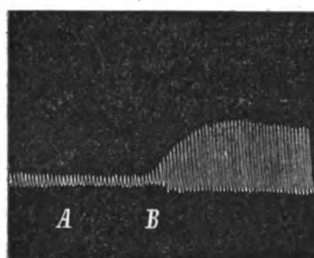
Das Froschherz reagiert auf eine Natriumarsenitlösung anfangs mit einer schwachen Zunahme der Hubhöhe, der aber bald eine all-

1) Joachimoglu, Biochem. Ztschr. 1915, Bd. 70, S. 144.
2) O. Loewi, Arch. f. exp Path. u. Pharmak. 1897, Bd. 38, S. 132.

mählich immer stärker werdende Abschwächung folgt. Nach einer bestimmten Zeit, die von der Konzentration der Giftlösung abhängig ist, gerät der Ventrikel in eine diastolische Erschlaffung, während die Vorhöfe noch deutliche Kontraktionen ausführen; auf mechanische Reize reagiert der Ventrikel in diesem Zustande nicht; der Herzmuskel selbst ist also geschädigt; er hat seine Kontraktionsfähigkeit eingebüßt. Bei Giften, die den diastolischen Herzstillstand durch Einwirkung auf nervöse Herzelemente herbeiführen, z. B. Muskarin, reagiert der Herzmuskel bekanntlich auf mechanische Reize mit Kontraktionen. Der Herzmuskel selbst ist in diesen Fällen also nicht wesentlich verändert.

Ein Stillstand der Vorhöfe tritt bei der Arsenvergiftung erst relativ spät ein.

Daß es sich bei dem Ventrikelstillstand nicht um einen Tod der Herzmuskelzellen handelt, konnte ich durch folgendes zeigen: Fügt man nach eingetretenem Ventrikelstillstand, aber bei noch schlagenden Vorhöfen zu der in der Herzkanüle befindlichen Giftlösung 1 bis 2 Tropfen einer $^1/_2$%igen $CaCl_2$-Lösung hinzu, so beginnt der Ventrikel wieder kräftige Kontraktionen auszuführen (Kurve 1). Da die Ca-Wirkung nur eine vorübergehende ist, ist es nötig, um einer Abnahme der Kontraktionsfähigkeit vorzubeugen, in gewissen Zeitabständen (10—15 Minuten) dem Herzen von neuem Calcium zuzuführen. Entfernung des Calciums d. h. Austausch der Arsen-Calciumlösung gegen Normal-Ringerlösung führt wieder zum Herzstillstand. Während der Calciumbehandlung kommt es häufig zu Verlangsamungen, Rhythmusstörungen und schließlich auch Herzstillständen; es sind dies Symptome, denen wir auch bei der Calciumbehandlung normaler Herzen begegnen können. Das wesentliche ist die Tatsache, daß der durch das Natriumarsenit gelähmte Herzmuskel durch die Ca-Ionen seine Kontraktionsfähigkeit wiedererlangt.



Kurve 1. A = Herztätigkeit 20 Minuten nach der Vergiftung mit $NaAsO_2$ (Konzentration: 1 : 2500). Nur noch Vorhofskontraktionen. B = Hinzufügung von etwa $^1/_4$ mg $CaCl_2$.

Bei einer Erhöhung der Giftkonzentrationen (0,04 %ig $NaAsO_2$) ist der Erfolg der gleiche. Die Tatsache, daß der durch As verursachte Ventrikelstillstand durch Calciumionen wieder aufgehoben werden kann, ohne daß die Giftlösung entfernt zu werden braucht, brachte den Beweis, daß die Arsenveränderung am Herzmuskel keinen Tod der Zellen, sondern einen reversiblen Vorgang darstellt. Auch bei Herzen,

die mehrere Stunden unter dem Einfluß der Giftlösung in der obengenannten Konzentration von 0,04 % standen, und bei denen sowohl Vorhof und Ventrikel vollkommen reaktionslos waren, gelang es, die Herztätigkeit wieder herzustellen. Da es sich um zu große vom Herzen aufgenommene Giftmengen handelte, war es notwendig, erst einen Teil des Giftes durch mehrmaliges Auswaschen mit Ringer zu entfernen. Zufuhr von Ca-Ionen hatte dann den Erfolg, daß der Ventrikel wieder kräftige Kontraktionen ausführen konnte. War die erste Ca-Zufuhr wirkungslos, so mußten noch mehrere Ringerauswaschungen eingeschaltet werden.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse hielt ich es für möglich, durch gleichzeitige Calcium- und Arsenzufuhr die Giftwirkung des letzteren aufheben bzw. stark abschwächen zu können; da — wie schon häufig hervorgehoben — die Calciumwirkung nur vorübergehender Natur ist, galt es von vornherein als sehr wahrscheinlich, daß eine wiederholte Calciumzufuhr nötig sein würde. Natriumarsenitkonzentrationen von 0,02—0,04 % führen in spätestens 20 Minuten zu einem absoluten diastolischen Ventrikelstillstand. Fügt man in Abständen von ungefähr 5—10 Minuten zu der Giftlösung 1—2 Tropfen einer $^1/_2$ %igen $CaCl_2$-Lösung = etwa $^1/_4$ mg hinzu, so gelingt es, den Eintritt des Stillstandes sehr lange (etwa um 1 Stunde) hinauszuschieben; eine dauernde Verhinderung des Herzstillstandes konnte nicht erzielt werden; z. T. mag dies auch auf die schädlichen Einflüsse der Ca-Ionen zurückzuführen sein; so sind beispielsweise Rhythmusstörungen fast ständig zu beobachten. Bei Herabsetzung der Giftkonzentration bis zu 0,005 % $NaAsO_2$ war die Beeinflussung der Giftwirkung prinzipiell dieselbe. Zur Erklärung dieser Versuche könnte man anführen, daß die Ca-Ionen vermöge ihrer phasmahautverdichtenden Wirkung die Resorption des Arsens verhindern; gewiß, diese Ca-Eigenschaft könnte nach dieser Richtung hin bewertet werden; da es aber — wie die erstbeschriebenen Versuche beweisen — auch gelingt, ein durch die Arsenvergiftung bereits gelähmtes Herz durch Zufuhr von Ca-Ionen wieder zu beleben, so verliert wenigstens für die vorliegenden Untersuchungen hier die resorptionsverhindernde Wirkung der Ca-Ionen an Bedeutung; dagegen erschien mir der Schluß berechtigt, am Herzmuskel zwischen der Wirkung der Ca-Ionen und der AsO_3-Ionen einen Antagonismus annehmen zu dürfen; dabei blieb zu berücksichtigen, daß außer der rein antagonistischen Wirkungsweise die Calciumwirkung sich von der des Arsens noch dadurch unterscheidet, daß erstere schnell einsetzt und dementsprechend auch relativ schnell vorübergeht, während letztere langsam eintritt und auch

nur sehr langsam wieder verschwindet; so z. B. ist es nötig, ein arsenvergiftetes Herz ein bis mehrere Stunden mit Ringer auszuwaschen, wenn man auch nur eine ganz schwache Herztätigkeit wieder erreichen will.

Von der antagonistischen Wirkungsweise des Calciums und Arsens ausgehend, nahm ich an, daß es auch mit anderen Körpern, die in ihrer Wirkung dem Calcium nahestehen, gelingen müßte, bei dem arsenvergifteten Herzen dieselben Erfolge wie mit Calciumionen zu erzielen; als ein solcher schien mir am geeignetsten ein Körper aus der Digitalisgruppe zu sein, so das Strophanthin, das noch den besonderen Vorzug hat, daß der zeitliche Verlauf seiner Wirkung dem des Arsens ähnelt; die Wirkung des Strophanthins tritt auch langsam ein und hält lange an. Die Untersuchungsergebnisse, die kurz mitgeteilt seien, haben meine Annahme gestützt. Tauscht man bei einem Herzen, dessen Ventrikel durch eine 0,02—0,04 %ige $NaAsO_2$-Lösung vollkommen diastolisch erschlafft und reaktionslos ist, bei noch schlagenden Vorhöfen die Giftlösung gegen eine Strophanthinlösung von ungefähr 1 : 500000 aus, so setzt die Herztätigkeit wieder ganz allmählich ein und kann stundenlang anhalten; dabei ist es nicht nötig, die Strophanthinzufuhr zu wiederholen, da — wie schon hervorgehoben — im Gegensatz zum Calcium die Strophanthinwirkung langsam eintritt und lange anhält; andererseits ist die Wirkung natürlich im ersten Augenblick nicht so augesprochen wie beim Calcium. Um einen Strophanthinerfolg zu erzielen, ist es nicht unbedingt erforderlich, die Arsenlösung erst zu entfernen; die Wirkung tritt auch ein, wenn man bei bereits gelähmtem Ventrikel der Giftlösung z. B. 1—2 Tropfen einer Strophanthinlösung von 1 : 50000 zusetzt. Es muß noch hervorgehoben werden, daß das Arsen andererseits auch die Wirkung des Strophanthins aufhebt; denn am normalen Herzen führt Strophanthin in einer Konzentration von 1 : 500000 in etwa 20 Minuten zum systolischen Stillstand.

Bei gleichzeitiger Zufuhr von Arsen und Strophanthin gelingt es, den Eintritt des diastolischen Herzstillstandes in ähnlicher Weise, wie es bei den Calciumversuchen geschildert worden ist, zeitlich stark zu verzögern; so führt eine Ringerlösung mit 0,04 % $NaAsO_2$ + 0,002 % Strophanthin nicht vor 1 Stunde zum diastolischen Stillstand. Eine erneute Strophanthinzufuhr kann die Wirkung noch verstärken. Die Strophanthinmengen, die auf diese Weise dem Herzen zugeführt werden, würden für sich allein beim normalen Herzen natürlich in kurzer Zeit zum systolischen Stillstand führen. Eine dauernde gegenseitige Aufhebung des Arsens und Strophanthins ist mir allerdings nicht gelungen.

Je nachdem die Arsen- bzw. Strophanthinkonzentration zu stark ist, kommt es ganz allmählich, aber sehr verzögert zu dem entsprechenden Herzstillstand; so bei überwiegender Arsenwirkung zum diastolischen, bei überwiegender Strophanthinwirkung zum systolischen Stillstand.

Der Antagonismus zwischen Arsen einerseits und dem Calcium und Strophanthin andererseits ließ vermuten, daß die Kaliumionen als ausgesprochene Antagonisten der Calciumionen in ihrer Wirkung dem Arsen nahestehen müßten; bekanntlich führt eine starke Erhöhung des Kaliumgehaltes der Ringerlösung (0,8 statt 0,1 KCl : 1000) zum diastolischen Stillstand; die Kaliumwirkung kann innerhalb gewisser Grenzen auch durch Calcium ausgeglichen werden. Führt man einem arsenvergifteten Herzen im Anfangsstadium der Giftwirkung, zu einer Zeit, wo das Herz noch ziemlich kräftig arbeitet, Kaliummengen zu, die beim normalen Herzen noch keine sichtbare Wirkung haben, so tritt eine plötzliche und starke Abnahme der Hubhöhen ein; es genügt, der in der Kanüle befindlichen Giftlösung 1—2 Tropfen einer $^{1}/_{2}$ %igen KCl-Lösung hinzuzufügen und dasselbe nach einer Minute zu wiederholen. Die Arsen- und Kaliumwirkung führt hier wahrscheinlich zu einer Summation, ähnlich der summierenden Wirkung des Chloralhydrats und Kaliums (s. I. Mitteilung). Daß die Arsenwirkung der der Kaliumionen nahesteht, ließ sich noch auf andere Weise nachweisen. Wie O. Loewi[1]) zeigen konnte, kann der Eintritt des systolischen Herzstillstandes infolge Strophanthinvergiftung dadurch verhindert werden, daß dem Herzen vor Eintritt des Stillstandes Kalium zugeführt wird. Es tritt dann augenblicklich eine zunehmende diastolische Erweiterung des Ventrikels ein; die Herztätigkeit nähert sich für einige Zeit — die Kaliumwirkung ist nur eine vorübergehende — der Norm. Prinzipiell läßt sich die gleiche Wirkung auch mit Arsen erzielen (1 Tropfen einer 0,2 %igen $NaAsO_2$-Lösung), nur mit dem Unterschiede, daß die Wirkung erst ganz allmählich auftritt, aber lange anhält.

2. Chinin.

Ein Gift, das chemisch zum $NaAsO_2$ keinerlei Beziehungen hat, am Froschherzen aber ebenfalls einen diastolischen Stillstand hervorruft, ist das Chinin. Zu den Untersuchungen wurde das salzsaure Salz verwendet. Das Chinin gehört bekanntlich zu den typischen Protoplasmagiften, die ohne Auswahl fast jede Zelle angreifen und

1) O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1918, Bd. 82, S. 131 und 1919, Bd. 83, S. 366.

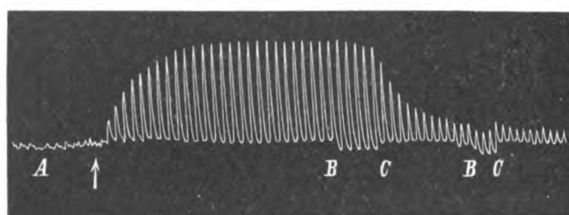
vernichten. Am Froschherzen erzeugt es noch in einer Konzentration von 1:20000 einen diastolischen Stillstand des Ventrikels, dem erst später der der Vorhöfe folgt. Der Ventrikel ist auf mechanische Reize vollkommen reaktionslos. Zeitlich ist der Eintritt des Ventrikelstillstandes von der Konzentration der Giftlösung abhängig; bei einer Konzentration von 1:5000 erfolgt der Stillstand in etwa 5—10 Minuten, bei einer Konzentration von 1:1000 in ungefähr 1 Minute. Bei schwächeren Konzentrationen, die mitunter nicht gleich zu einem vollkommenen Ventrikelstillstand führen, ist es zweckmäßig, die Vergiftung mit derselben Giftkonzentration zu wiederholen; der Erfolg tritt dann bald ein. Die Tonuszunahme, der man im Anfangsstadium der Arsenvergiftung öfter begegnet, fehlt bei der Chininvergiftung; sonst ist der Verlauf beider Giftwirkungen einander sehr ähnlich.

Poulsson[1]) hebt in seinem Lehrbuch die besonders starke Empfindlichkeit der Herzzellen gegenüber den Chininsalzen hervor; das Froschherz soll durch eine Chininkonzentration von 1 : 5000 in einigen Minuten getötet werden. Diese Annahme ist irrig. Der Herzstillstand ist nicht durch einen Zelltod bedingt. Fügt man nämlich bei einem Herzen, dessen Ventrikel durch die Vergiftung mit Chinin. hydrochlor. 1 : 5000 in wenigen Minuten zum diastolischen Stillstand gebracht ist, bei noch schlagenden Vorhöfen zu der Giftlösung, deren Volumen wie immer $^1/_2$ ccm beträgt, 1—2 Tropfen einer $^1/_2$ %igen $CaCl_2$-Lösung hinzu = etwa $^1/_4$ mg $CaCl_2$, so setzt die Ventrikeltätigkeit fast momentan wieder ein, und zwar in einer Stärke, die sich der Norm nähert. Das Herz kann auf diese Weise noch stundenlang weiterarbeiten, obgleich die Giftlösung aus dem Herzen nicht entfernt ist. Allmählich können verschiedenartige Rhythmusstörungen auftreten. Prinzipiell wichtig ist: Der durch Chinin gelähmte, auf mechanische Reize vollkommen reaktionslose Muskel kann durch Calciumionen seine Kontraktilität wiedererlangen. Entfernung der Lösung und Ersatz durch Ringer führt wieder zum Stillstand. Dies liegt daran, daß das Calcium sehr schnell, das Chinin aber nur langsam aus dem Herzen ausgewaschen werden kann (s. Kurve 2). Während bei der Arsenvergiftung zur Aufrechterhaltung der Herztätigkeit eine öfter wiederholte Calciumzufuhr notwendig ist, ist dies bei der Chininvergiftung nicht der Fall.

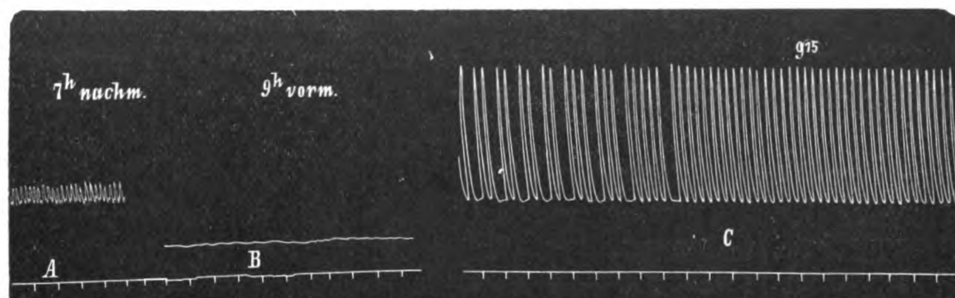
Auch nach stundenlanger Einwirkung des Chinins kann das Herz, dessen Ventrikel wie Vorhöfe vollkommen reaktionslos sind, durch Calciumzusatz zur Giftlösung wieder kontraktionsfähig werden (s.

1) Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie.

Kurve 3). Immer ist dies nicht der Fall. Mitunter muß der Calciumzufuhr erst die Entfernung der Giftlösung und mehrmaliges Auswaschen mit Ringer vorangehen. Auch bei stärkeren Giftkonzentrationen ist die Giftwirkung eine reversible. Wie schon erwähnt, tritt nach einer Vergiftung mit Chinin 1 : 1000 in ungefähr einer Minute ein absoluter Stillstand der Ventrikel und Vorhöfe ein; Calciumzufuhr stellt die Herzfunktion nicht wieder her; dagegen ist dies möglich, wenn ähnlich, wie bei den vorhin erwähnten Versuchen, der Calciumzufuhr eine Entfernung der Giftlösung und Auswaschen mit Ringer vorangeht.



Kurve 2. A = Herz, das $^1/_2$ Stunde unter Chininwirkung (Konzentration 1 : 5000) steht und nur noch Vorhofskontraktionen zeigt. ↑ Hinzufügung von etwa $^1/_4$ mg $CaCl_2$. B = Entfernung der Lösung. C = Ringer.



Kurve 3. A = Herztätigkeit einige Minuten nach Vergiftung mit Chinin 1 : 5000. B = 14 Stunden später. C = $^1/_4$ Stunde nach Beginn der Calciumbehandlung.

Auswaschung mit Ringer ohne Calciumzufuhr führt erst sehr spät und nur zu sehr schwacher Herztätigkeit. Wirkt die Chininlösung von 1 : 1000 mehrere Stunden ein (12—16 Stunden), so glaubt man zunächst, daß das Herz sicherlich tot wäre; es ist absolut regungslos; der anfangs diastolisch erschlaffte, kugelförmige Ventrikel ist jetzt lang gestreckt; aber auch in diesem Stadium läßt sich die Herzfunktion noch durch häufig wiederholtes Auswaschen mit Ringer und Calciumzufuhr wieder herstellen; bis zum Eintritt der ersten Ventrikelkontraktionen kann 1—2 Stunden verstreichen; die Vorhofstätigkeit setzt, wenn überhaupt, dann erst später ein.

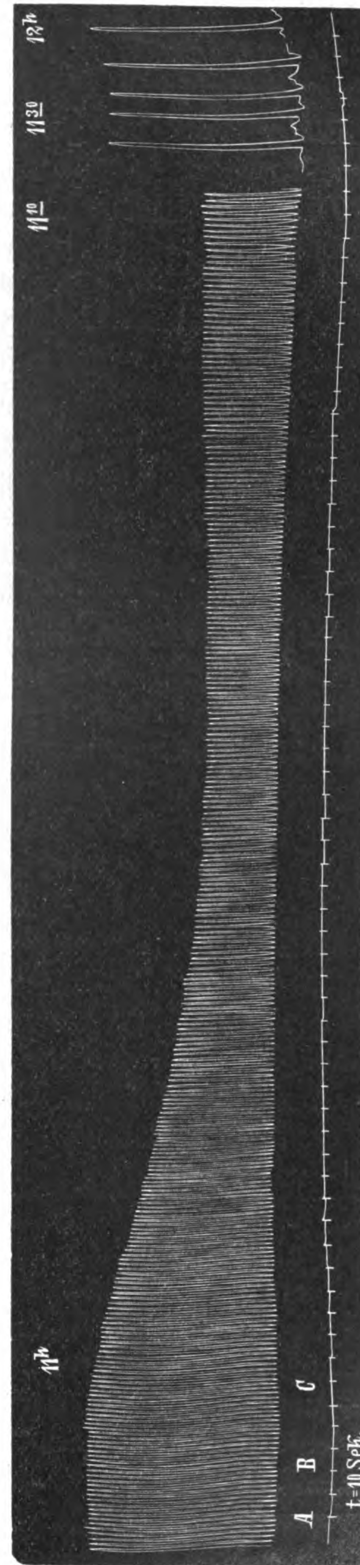
Bei einer Giftkonzentration von 1 : 500 war der Erfolg selbst nach zwölfstündiger Einwirkung der gleiche; auch bei einer Giftkonzentration von 1 : 200 konnten nach einstündiger Einwirkung ebenfalls noch Ventrikelkontraktionen erzeugt werden. Da selbst bei diesen außerordentlich hohen Giftkonzentrationen die Herztätigkeit durch eine bestimmte Calciumbehandlung in gewissem Grade wiederhergestellt werden kann, so ist es sicher, daß ein Tod der Herzzellen nicht in Frage kommen kann; man wird dagegen annehmen müssen, daß es sich um eine Lähmung handelt, die durch Ca-Ionen — wie bei der Arsenvergiftung — antagonistisch beeinflußt werden kann. Die Chininwirkung kann natürlich nur innerhalb gewisser Grenzen durch Calcium aufgehoben werden; das ist nichts Auffallendes, da auch das Kalium durch seinen typischen Antagonisten Calcium nicht in beliebigen Mengen ausgeglichen werden kann. Bei hohen Chinindosen ist es daher nötig, daß ein Teil des Giftes erst durch Auswaschen mit Ringer entfernt wird. Ein gutes Kennzeichen für die Dosierung des Chinins ist das Verhalten der Vorhöfe. Solange die Vorhöfe noch schlagen, ist der diastolische Ventrikelstillstand durch Calcium sofort zu beseitigen; stehen aber auch die Vorhöfe still, so müssen der Calciumzufuhr erst einige Auswaschungen mit Ringer vorangehen. Der Vorhofsstillstand tritt bei starken Konzentrationen (1 : 1000) sofort, bei schwächeren Konzentrationen (1 : 5000) erst spät ein (nach $^1/_2$ bis 1 Stunde). Dem Stillstand der Vorhöfe kann evtl. eine Lähmung der reizerzeugenden Elemente zugrundeliegen. Auch dies könnte dazu beitragen, daß bei Vorhofsstillstand Herzkontraktionen nicht gleich bei der ersten Calciumzufuhr auftreten.

Von der antagonistischen Wirkung des Calciums und Chinins ausgehend, stellte ich die weiteren Versuche nach denselben Gesichtspunkten wie bei den Arsenversuchen an; auch die Resultate waren im Prinzip ganz dieselben. So gelingt es, bei gleichzeitiger Zufuhr von Chinin und Calcium den Eintritt des Herzstillstandes dauernd zu verhindern. Es genügt dem mit Chinin (Konzentration 1 : 5000) vergifteten Herzen gleich bei Beginn der Vergiftung zweimal in Abstand von 1—2 Minuten je 1—2 Tropfen einer $^1/_2$ %igen $CaCl_2$-Lösung hinzuzufügen. Unter diesen Bedingungen macht das Herz selbst nach 24 Stunden noch deutliche Kontraktionen; es bilden sich zwar beträchtliche Abweichungen von der Norm aus; so kommt es allmählich zur Verlangsamung des Herzschlages und zu den verschiedenartigsten Rhythmusstörungen; z. T. mag dies auch eine Folge des Calciums sein. Das wichtigste dabei ist, daß der Herzmuskel die Kontraktilität, die er ohne Calciumzufuhr nach kurzer Zeit eingebüßt hätte, nicht verliert.

Die erwähnten Rhythmusstörungen beruhen sicherlich auf einer Störung der Reizerzeugung bzw. Reizleitung; so kommt es z. B. vor, daß der Ventrikel sich erst nach 3—4 Vorhofskontraktionen kontrahiert; in der Zwischenzeit reagiert der Muskel aber auf mechanische Reize gut, so daß die Frequenz auf diese Weise beträchtlich gesteigert werden kann; das Kontraktionsvermögen des Muskels hat also nicht gelitten.

Der Eintritt des Chininherzstillstandes kann statt durch Calcium auch durch Strophanthin verhindert werden; so tritt bei gleichzeitiger Zufuhr von Chinin 1:5000 + Strophanthin 1:500000 auch nach 24 Stunden kein Herzstillstand ein; da die Strophanthinwirkung langsamer eintritt als die des Chinins, so läßt bei Beginn der Giftwirkungen die Kontraktionsfähigkeit des Muskels stark nach; allmählich (ungefähr nach 5—10 Minuten) erholt sich jedoch der Muskel, da inzwischen auch die Strophanthinwirkung sich geltend macht. Ein Stillstand tritt nicht ein; der weitere Verlauf gleicht dem beim Calcium (s. Kurve 4).

Auch der Eintritt des systolischen Strophanthinstillstandes kann ebenso wie durch Kalium und Arsen auch durch Chinin verhindert werden; es genügt, dem Herzen kurz vor Eintritt des Stillstandes 1—2 Tropfen einer 0,2 % igen Chininlösung zuzuführen. Zwischen Kalium, Arsen und Chinin bestehen in dieser Beziehung nur zeitliche Differenzen; während Kalium die Neigung des Herzens, in den systolischen Stillstand überzugehen, sofort



Kurve 4. A = Ringer. B = Entfernung der Lösung. C = Ringer mit Strophanthin 1:500000 und Chinin 1:5000.

beseitigt, vollzieht sich dies beim Arsen entsprechend seiner allmählich eintretenden Wirkungsweise erst nach einigen Minuten; das Chinin nimmt hierin die Mittelstellung zwischen Kalium und Arsen ein. Einige Versuche wurden mit Chinin und Calcium auch am ganzen Frosch vorgenommen. Die Frösche erhielten die Dosis letalis (0,4—0,5 g pro Kilogramm), wurden dann aufgespannt und gefenstert. Man konnte so genau beobachten, wie die Herztätigkeit sich ständig verschlechterte. Nach Injektion von 0,01 g $CaCl_2$ in den Rückenlymphsack besserte sich die Herztätigkeit jedoch zusehends. Der Tod trat aber trotz guter Herzfunktion ein. Bei den Fröschen, die nur Chinin bekamen, trat die Herzlähmung schon nach ungefähr $^1/_2$ Stunde auf, während bei den mit Calcium behandelten Fröschen Herzkontraktionen noch mehrere Stunden nach dem Tode festgestellt werden konnten.

Schlußbetrachtungen.

Arsen und Chinin, die chemisch keinerlei Beziehungen zueinander haben, führen am Froschherzen zu einem diastolischen Herzstillstand, der in erster Linie darauf beruht, daß der Herzmuskel seine Kontraktionsfähigkeit ganz einbüßt. Dieser Verlust der Kontraktionsfähigkeit kann durch Calcium wieder behoben werden. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Calcium und Arsen bzw. Chinin kann der Eintritt des Herzstillstandes verzögert bzw. ganz verhindert werden. Die Ca-Ionen stehen mithin in einem Antagonismus zum Chinin und Arsen. Ein Zelltod wird am Froschherzen durch Arsen und vor allem durch Chinin in den untersuchten Giftkonzentrationen nicht erzeugt. Da die Ca-Ionen am Herzen die ausgesprochenen Antagonisten der Kaliumionen sind, so war anzunehmen, das letztere in ihrer Wirkungsart der des Arsens und Chinins nahestehen müßten; dies ist auch der Fall. Die Chinin- und Arsenwirkung wird durch Zufuhr von sonst kaum wirksamen Kaliummengen deutlich verstärkt. Durch Strophanthin kann dasselbe wie durch Calcium erreicht werden. Ein Unterschied besteht nur in dem zeitlichen Auftreten der Wirkung. Die Calciumwirkung tritt sofort, die des Strophanthins erst allmählich auf. Der Auffassung O. Loewis[1]), daß das Strophanthin das Herz für Calcium sensibilisiert, kann ich nicht beistimmen. Vielmehr glaube ich — und das wird aus der folgenden Erörterung noch hervorgehen —, daß sich am Froschherzen Calcium und Strophanthin in ihrer Wirkung auf den Herzmuskel identifizieren lassen.

1) a. a. O.

In der 1. Mitteilung konnte berichtet werden, daß auch der diastolische Chloralhydratstillstand unter gewissen Bedingungen durch Calcium aufgehoben werden kann. Kalium und Chloralhydrat dagegen haben eine summierende Wirkung. Die Verhältnisse liegen jedoch nicht so klar wie beim Arsen und Chinin, da das Chloralhydrat am Herzen einen doppelten Angriffspunkt hat. Da unsere Untersuchungen sich hier hauptsächlich dem Herzmuskel widmen, wirkt die durch Chloralhydrat eintretende frühzeitige Lähmung der reizerzeugenden Apparate störend. Ich will daher diese Untersuchungen zunächst noch übergehen.

Faßt man die genannten chemischen Körper unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zusammen, so zeigt sich, daß sich hinsichtlich ihrer Wirkungsweise zwei Gruppen antagonistisch gegenüberstehen. Auf der einen Seite steht das Kalium, Arsen und Chinin, die von einer bestimmten Konzentration an am Herzen einen diastolischen Stillstand hervorrufen, auf der andern Seite das Calcium und Strophanthin, die zu einem systolischen Stillstand führen. Schon lange bekannt ist der Antagonismus zwischen Kalium und Calcium, die sich gegenseitig innerhalb gewisser Grenzen ausgleichen können. Nun kann statt des Kaliums und Calcium auch ein anderer Körper aus den beiden Gruppen eingesetzt werden, ohne daß rein prinzipiell der Endeffekt sich ändert; so besteht auch ein Antagonismus zwischen Arsen, Chinin einerseits und Calcium andererseits oder Kalium, Arsen, Chinin einerseits und Strophanthin andererseits. Stets kann die Wirkung eines dieser Körper durch die des andern aufgehoben, zum mindesten aber stark abgeschwächt werden. Natürlich spielt die Dosierung eine große Rolle; der gegenseitige Wirkungsausgleich ist eben nur innerhalb gewisser Grenzen möglich, was ja bekanntlich auch für den Antagonismus zwischen Kalium und Calcium gilt.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, muß die Wirkungsart der einzelnen Körper am Herzmuskel einander ähnlich oder dieselbe sein; die Wirkungsweise des Chinins und Arsens muß also in derselben Richtung wie die der Kaliumionen, die des Strophanthins in der des Calciums zu suchen sein. Dies ist um so auffallender, als es sich hier im allgemeinen um Körper handelt, die chemisch zueinander in keinerlei Beziehungen stehen, so die anorganischen Kationen Kalium und Calcium, das anorganische Anion AsO_3, das Alkaloid Chinin und das Glukosid Strophanthin. Dazu kommt noch das Narkotikum aus der aliphatischen Reihe »Chloralhydrat«, bei dem die Verhältnisse — wie schon angeführt — ähnlich liegen.

Ein Unterschied besteht bei den genannten Körpern in der Wirkungszeit; die Kaliumwirkung z. B. tritt am Herzmuskel sofort ein und läßt sich ebenso schnell wieder beseitigen; die Giftwirkung des Chinins und besonders des Arsens dagegen tritt langsam ein und hält dementsprechend lange an; ebenso liegt es beim Calcium einerseits und Strophanthin andererseits.

Die exakten Untersuchungen aus der Kolloidchemie haben wohl kaum einen Zweifel darüber gelassen, daß die Wirkungsart der Calcium- und Kaliumionen nur physikalisch-chemisch zu erklären ist; so wird bekanntlich dem Calcium eine kolloidverdichtende, dem Kalium eine kolloidlockernde Wirkung zugeschrieben. Wenn wir nun bedenken, daß das Chloralhydrat, Arsen, Chinin und Strophanthin trotz ihrer ganz verschiedenen chemischen Natur am Herzmuskel Wirkungen auslösen, die denen des Kaliums und Calciums synergistisch bzw. antagonistisch gegenüberstehen, so wird man Zweifel hegen müssen, ob man es bei den genannten Körpern mit Vorgängen rein chemischer Natur zu tun hat. Für das Chloralhydrat kann ja die physikalisch-chemische Auffassung, die sich auf die bekannte Lipoidtheorie von Meyer und Overton stützt, als die allgemein giltige betrachtet werden; Hoeber[1]) geht schon ein wenig über die Lipoidtheorie hinaus und versucht die Narcotica aus der aliphatischen Reihe schon rein kolloidchemisch zu erklären. Wenn man nun — ich will es noch einmal wiederholen — die nahen Beziehungen berücksichtigt, die trotz ihrer ganz verschiedenen chemischen Natur zwischen dem Arsen, Chinin und Strophanthin einerseits, den Kalium- und Calciumionen andererseits bestehen, so wird man annehmen müssen, daß auch die Wirkungsart des Arsens, Chinins und Strophanthins keine rein chemische, sondern der der Kalium- und Calciumionen entsprechend eine physikalisch-chemische ist; in Betracht kämen z. B. Veränderungen des Quellungszustandes, des Dispersitätsgrades, der Permeabilität, sowie Schrumpfungs- bzw. Flockungserscheinungen. Für die Calcium- und Kaliumionen werden als Wirkungsort im allgemeinen ausschließlich die Plasmahautkolloide angenommen. Die Frage, ob dies auch für die genannten Gifte gilt, kann zunächst noch nicht entschieden werden; es wäre immerhin denkbar, daß auch die eigentlichen Zellkolloide an den Veränderungen teilnehmen.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen galt in erster Linie dem Nachweis, daß zwischen den für das Zelleben notwendigen anorganischen Ionen und den an der Zelle sich abspielenden pharma-

1) Hoeber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe, 4. Aufl.

kologischen Giftwirkungen sehr nahe Beziehungen bestehen können. Eine quantitative Verschiebung der sich antagonistisch gegenüberstehenden Ionen kann den Erfolg einer Giftwirkung sowohl in synergistischem wie antagonistischem Sinne beeinflussen; so ist am Herzen die Aufhebung des Arsen- und Chininstillstandes infolge Vermehrung der Calciumionen, so auch die Verstärkung der Giftwirkung infolge Vermehrung der Kaliumionen zu erklären. Ob und zu welchen praktischen Folgerungen diese Untersuchungen berechtigen, kann zunächst noch nicht erörtert werden.

VII.

Aus dem städtischen Krankenhaus Sandhof (neurologische Klinik der Universität Frankfurt a. M.)
(Stellvertretender Direktor: Privatdozent Dr. W. Alwens.)

Über einen Antagonismus zwischen Pilokarpin und Adrenalin.
Beitrag zur Innervation der Schweißdrüsen.

Von

Dr. **Ernst Billigheimer,**
1. Assistent der Klinik.

Seit den Untersuchungen Diedens[1]) weiß man, daß das sympathikotrope Adrenalin auch auf die anatomisch rein sympathisch innervierten Schweißdrüsen wirkt. Die Wirkungslosigkeit des Giftes auf die Schweißsekretion ist nur scheinbar. Denn durchschneidet man vor der Injektion den Ischiadikus der Katze und damit die von Dieden[2]) nachgewiesenen schweißhemmenden Fasern, so tritt an der Katzenpfote profuse Schweißbildung auf. Daß eine derartige Giftwirkung normalerweise nicht erfolgt, erklärt Dieden durch die Existenz schweißhemmender Zentren, die durch Adrenalin direkt oder reflektorisch erregt werden. Dieser Autor nimmt weiter an, daß die Hemmungsfasern für die Schweißdrüsen parasympathischer Natur sind. Daraus ergibt sich die neue Schwierigkeit, wie man sich die Wirkung des sympathikomimetischen Adrenalins auf parasympathische Elemente erklären soll. Es steht das direkt gegenüber dem noch nicht geklärten Phänomen der Wirkung des vagotropen Pilokarpin auf die sympathischen schweißfördernden Nerven.

Die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die Schweißsekretion konnten bereits Knauer und Billigheimer[3]) nachweisen bei einem

1) Dieden, Über die Einwirkung des Adrenalins auf die Schweißsekretion. Zeitschr. f. Biol. 1916, Bd. 66.

2) Derselbe, Klinische und experimentelle Studien über die Innervation der Schweißdrüsen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1917.

3) Knauer und Billigheimer, Über organische und funktionelle Störungen des vegetativen Nervensystems usw. Zeitschrift f. d. ges. Neurologie und Psych. Bd. 50, 1919, S. 229 ff.

Patienten, bei dem das krankhafte neurotische Schwitzen prompt auf Adrenalin verschwand. Inzwischen konnte ich ein junges Mädchen beobachten, die an einer Thyreotoxikose mit enormen Schweißparoxysmen litt. Diese konnten fast regelmäßig für 30—45 Minuten durch eine 1 ‰ ige subkutane Adrenalininjektion unterdrückt werden, so daß die Patientin von selbst jedesmal nach der Einspritzung verlangte. Bei einer weiteren Patientin mit Hyperhidrosis der rechten Gesichtshälfte (s. unten Versuch 8) und bei einer anderen mit rechtsseitiger Hemiplegie (s. unten Versuch 9) hörte ebenfalls das Schwitzen nach Adrenalin auf. Adrenalin wirkt also in der Tat reizend auf Elemente, die den Spontanschweiß unterdrücken.

Da der Spontanschweiß nach unserer Meinung oft ein sympathischer Reizeffekt ist[1]), erhebt sich die Frage, ob Adrenalin auch auf den Schweiß hemmend wirkt, der durch Reizungen parasympathischer Nervenendigungen, etwa durch Pilokarpin, entsteht. Ich[2]) habe darüber schon früher Untersuchungen gelegentlich einer anderen Frage angestellt. Einer Reihe von Versuchspersonen wurde Pilokarpin und 5—10 Minuten später, bzw. mit oder kurz nach dem Schweißausbruch, Adrenalin injiziert. Das Ergebnis war zunächst ein negatives. Dieses Resultat legte den Schluß nahe, daß in der Tat nicht nur die schweißfördernden Fasern sich aus vagischen und sympathischen zusammensetzen, sondern auch die hemmenden zweierlei Innervation unterworfen sind. Es wäre dies eine Analogie zu der von Biedel angenommenen vierfachen Nervenversorgung der Speicheldrüsen.

Neuerdings änderte ich die Versuchsmethode, indem ich zuerst Adrenalin injizierte und erst nach durchschnittlich 15—20 Minuten Pilokarpin. Das Ergebnis war bei dieser Versuchsanordnung ein ganz anderes: Bei den adrenalisierten Individuen wurde regelmäßig der Pilokarpinschweiß in hemmendem Sinne beeinflußt, was aus den unten folgenden Protokollen hervorgeht.

Zur Methodik.

Als Adrenalin wurde verwandt eine 1 ‰ ige Lösung des synthetischen Suprareninum hydrochloricum Höchst; als Pilokarpin meist eine 1 % ige Lösung von Pilocarpinum hydrochloricum. Jeder Versuch bestand aus

---

1) Ein besonders schöner Beweis dafür scheint mir ein bis jetzt leider nur einmal beobachteter Fall zu sein, bei dem während der Einwirkung des Heißluftapparates auf einen Arm eine lediglich lokale Schweißsekretion an der Adrenalininjektionsstelle auftrat.

2) Knauer und Billigheimer, a. a. O., S. 233.

zwei Phasen; in dem ersten Teil a) erhielt die Versuchsperson lediglich Pilokarpin, in dem zweiten Teil b) nach einem oder mehreren Tagen Adrenalin und während bzw. nach Abklingen der Reaktion Pilokarpin. Von meinen Versuchen teile ich einige ausführlich mit. Die Gaben des Pilokarpins und Adrenalins sind, falls nichts anderes bemerkt ist, stets 0,01 (Pilokarpin) und 0,001 (Adrenalin). Versuch 8 und 9 gebe ausführlich, weil es sich um Fälle von Spontanschwitzen und deren Beeinflussung durch Adrenalin handelt.

Versuch 1.

Mann, 26 Jahre alt, vegetative Neurose.

a) 1. XII. 19. Puls 74, Riva-Rocci 125/75.

2,54 Uhr: 0,01 Pilokarpin.
3,00 Uhr: Injektionsstelle feucht; Puls 90, Riva-Rocci 128/70.
3,02 Uhr: Schläfenspur feucht, Brust ganz wenig feucht.
3,04 Uhr: Stirn feucht, Nasenflügel trocken.
3,08 Uhr: Große Schweißperlen auf der Stirn, Brust und Rücken feucht.

b) 4. VII. 19. Puls 80, Riva-Rocci 118/70.

2,55 Uhr: 0,001 Adrenalin.
2,57 Uhr: 0,01 Pilokarpin.
3,05 Uhr: Injektionsstelle Spur feucht. Riva-Rocci 135/65.
3,08 Uhr: Stirn etwas feucht, vermehrte Speichelsekretion.
3,10 Uhr: Brust feucht.
3,11 Uhr: Stirn deutlich feucht.
3,14 Uhr: Schweißperlchen auf der Stirn; Riva-Rocci 152/68.
3,17 Uhr: Reichlich Schweißperlen auf der ganzen Stirn; Schweißausbruch im ganzen etwas geringer als am 1. XII. 19.

Ergebnis: Verzögerung des Schweißausbruchs durch Pilokarpin nach vorheriger Adrenalininjektion 3 Minuten (Stirn); Schweißausbruch im ganzen Spur schwächer als beim reinen Pilokarpinversuch.

Versuch 2.

Mann, 33 Jahre alt, Reste alter Encephalitis; rechtsseitige Lähmung (mit trophisch-vasomotorischen Störungen).

Ergebnis: Verzögerung der Schweißsekretion in b) 4 Minuten; Schweißausbruch im ganzen etwas schwächer als ohne Adrenalin.

Versuch 3.

Frau, 52 Jahre alt, multiple Sklerose.

a) 10. VI. 19. Puls 88, Riva-Rocci 145. Pilokarpin ohne vorher Adrenalin.

b) 12. VI. 19. Pilokarpin nach Adrenalin.

Ergebnis: Verzögerung des Beginns des Schweißausbruchs in b) 2 Minuten; Schweißsekretion im ganzen erheblich schwächer als ohne Adrenalin.

Versuch 4.

Frau, 53 Jahre alt, rachitischer Zwerg. Hypertonie, rechtsseitige Hemiplegie.

a) 31. V. 19. Pilokarpin ohne vorher Adrenalin.

b) 1. VI. 19. Pilokarpin nach Adrenalin.

Ergebnis: Verzögerung des Schweißausbruchs in b) mindestens 2 Minuten; Schweißsekretion im ganzen geringer als ohne Adrenalin.

Versuch 5 (Selbstversuch).

a) 3. VII. 19. Nur Pilokarpin.

b) 16. VII. 19. Pilokarpin nach Adrenalin.

Ergebnis: Verzögerung in b) lokal 4 Minuten; bis zur Schweißperlenbildung 9 Minuten; Schweißsekretion im ganzen etwas geringer als ohne Adrenalin.

Versuch 6.

Frau, 43 Jahre alt, Epilepsie.

a) 8. V. 19. Nur Pilokarpin 0,006.

b) 28. V. 19. Pilokarpin nach Adrenalin; Pilokarpindosis 0,01.

Ergebnis: Verzögerung des allgemeinen Schweißausbruchs in b) 20 Minuten (trotz der diesmal fast doppelten Pilokarpindosis).

Versuch 7.

Mann, 25 Jahre alt, Amaurose.

a) 15. X. 19. Nur Pilokarpin.

b) 16. X. 19. Pilokarpin nach Adrenalin.

Ergebnis: Verzögerung des allgemeinen Schweißausbruchs 12 Minuten.

Versuch 8.

Frau, 67 Jahre alt, Alterstuberkulose, sensile Demenz, Hyperhidrosis hemifaciei dextrae.

a) 24. IV. 19.

5,20 Uhr: 0,005 Pilokarpin.

5,25 Uhr: Stirn feucht, auf der rechten Gesichtshälfte Schweißperlen, linke Spur feucht.

5,40 Uhr: Wie vorher.

b) 25. IV. 19. Kleine Schweißperlen auf der rechten Gesichtshälfte.

11,12 Uhr: 0,001 Adrenalin.

11,20 Uhr: Blaß, Schweißperlen auf der rechten Seite unter dem Auge völlig geschwunden, Spuren noch an der Haargrenze.

11,22 Uhr: Rechte Gesichtshälfte völlig trocken.

11,27 Uhr: 0,005 Pilokarpin.

11,40 Uhr: Stirne und Wangen Spur feucht, rechts mehr als links.

11,45 Uhr: Wenig mehr wie vorher.

Ergebnis: Verzögerung des Schweißausbruchs 13 Minuten.

Versuch 9.

Frau, 38 Jahre alt, rechtsseitige Hemiplegie, Hypertonie.

a) 2. VI. 19. Rechter Handteller naß, linker trocken. Gesicht gerötet, trocken.

11,15 Uhr: 0,01 Pilokarpin.
11,25 Uhr: Stirn feucht; Brust und Leib feucht.
11,28 Uhr: Nasenflügel feucht, Hände wie vorher.
11,33 Uhr: Auf der rechten Gesichtshälfte deutlich mehr Schweißperlen wie auf der linken.

b) 3. VI. 19. Handteller feucht, rechts mehr als links.

2,41 Uhr: 0,001 Adrenalin.
2,50 Uhr: Hände weit weniger feucht, rechte jetzt trockener als linke.
3,05 Uhr: Beide Handteller trocken.
3,10 Uhr: 0,01 Pilokarpin.
3,27 Uhr: Rechter Handteller sehr feucht, linker weniger, am übrigen Körper trocken.
3,35 Uhr: Gesicht noch trocken.
3,40 Uhr: Etwas feucht an Brust und Leib.

Ergebnis: Verzögerung des Schweißausbruchs 20 Minuten; an den Händen, deren Spontanschweiß durch Adrenalin sistiert wurde, 7 Minuten.

Aus den Versuchen ergibt sich zusammenfassend: Adrenalin hält den Ausbruch des Pilokarpinschweißes um eine stets meßbare Zeit von 2—20 Minuten zurück; in einigen Fällen wurde auch die Intensität der Pilokarpinschweißsekretion abgeschwächt.

Angesichts dieser Resultate erhebt sich die Frage, ob die hemmende Wirkung des Adrenalins auf den Pilokarpinschweiß nicht durch eine Resorptionsbehinderung des Pilokarpins bedingt ist, in dem Sinne, daß infolge der Verengerung der Gefäße durch Adrenalin die Resorption von Pilokarpin langsamer vor sich geht. Dagegen spricht, daß in zwei daraufhin beobachteten Fällen auch der lokale Pilokarpineffekt verzögert wurde. Die Verengerung der Gefäße an sich, die übrigens in den meisten meiner Fälle zur Zeit der Pilokarpininjektion schon abgeklungen war, kann kein Hinderungsgrund für den Schweißausbruch sein; denn der »kalte« Schweiß beim Schreck, beim Kollaps und in der Agonie ist bekannt. Als weiteres Kennzeichen könnte man andere Pilokarpinwirkungen verwerten, vor allem die Speichelsekretion. Träte diese nach der Adrenalinapplikation unverzögert auf, so wäre damit eine Resorptionsbehinderung ausgeschlossen. Abgesehen aber davon, daß der Eintritt der Speichelsekretion objektiv nur schwer festzustellen wäre, brauchte eine Verzögerung nicht im

Sinne einer erschwerten Resorption zu sprechen, da ja das Adrenalin auf die hemmenden Elemente der Speicheldrüsen ebenso einwirken könnte wie auf die der Schweißdrüsen. Die Wirkungen am Herzen und Gefäßsystem können zum Vergleich nicht herangezogen werden, da hier durch das vorausgehende Adrenalin zu komplizierte Verhältnisse geschaffen werden.

Um die Frage der Resorptionsbehinderung des Pilokarpins durch Adrenalin noch weiter zu klären, wandte ich zum Vergleich eine Methode an, die ebenfalls gestattete, den Eintritt der betreffenden Giftwirkung zeitlich zu bestimmen, das eine Mal ohne, das andere Mal nach vorangehender Adrenalisierung. Die Versuchsmethode war folgende:

Ich injizierte geeigneten Patienten (arteriosklerotische Demenz 3 Fälle, multiple Sklerose 1 Fall), 1 ccm einer 1 oder 2%igen Morphinlösung und beobachtete mit dem Haabschen Pupillometer den Eintritt und Verlauf der Pupillenverengerung; diese trat regelmäßig innerhalb der ersten 10 Minuten ein und erreichte nach $^3/_4$—1 Stunde ihr Maximum. Um stets unter gleichen Beleuchtungsverhältnissen zu beobachten, wurden die Versuche im Dunkelzimmer angestellt; die Versuchsperson lag unter einer Hängelampe, die jedesmal gleichweit vom Leib (80 cm) und von der Nasenwurzel (50 cm) entfernt war. In der zweiten Phase des Versuchs wurde erst Adrenalin gegeben und nach ähnlichen Zeitabständen, wie in den obigen Adrenalin-Pilokarpinversuchen, Morphin. Das Resultat war, daß die Pupillenverengerung bei Adrenalisierung der Versuchsperson niemals später eintrat als ohne diese.

Vielmehr trat unter der Wirkung von Adrenalin die Morphinmiosis eher rascher ein als ohne Adrenalin. Morphin wird demnach sicher nicht durch Adrenalin in seiner Resorption behindert. Freilich ist damit nicht endgültig bewiesen, daß dies auch für Pilokarpin gilt; immerhin glaube ich unter Berücksichtigung aller Momente behaupten zu dürfen, daß auch das Pilokarpin durch Adrenalin keine Resorptionsbehinderung erfährt. Es besteht demnach ein wahrer Antagonismus zwischen Adrenalin und Pilokarpin hinsichtlich der Wirkung auf die Schweißdrüsen.

Die Schweißdrüsen werden also sowohl von einem Sympathikus- als auch von einem Vagusgift zur Sekretion angeregt, beide Schweißarten werden sowohl durch die gleiche elektrische Reizung wie durch ein und dasselbe Gift gehemmt. Für eine doppelte fördernde Innervation spricht in der Tat sehr vieles. Ich erinnere hier noch an den eigentümlichen Schweißtransfert, der kaum eine andere Deutung zuläßt. Bei einem Patienten, den ich lange Zeit beobachtete und der

spontan sehr stark auf der rechten Körperseite schwitzte, trat auf Pilokarpin der Schweiß regelmäßig auf der entgegengesetzten Seite auf[1]). Für die Schweißhemmung dagegen scheint mir bis jetzt nur eine Art von Nervenfasern erwiesen.

Zusammenfassung.

Der Spontanschweiß wird durch Adrenalin gehemmt. Bei adrenalisierten Menschen tritt der Pilokarpinschweiß verzögert und öfters abgeschwächt auf. Diese antagonistische Beeinflussung der Schweißdrüsen erklärt sich durch die Wirkung des Adrenalins auf schweißhemmende Elemente. Während für die Schweißförderung eine doppelte Innervation zu bestehen scheint, ist für die Schweißhemmung nur eine Innervationsart erwiesen.

Morphin ruft an der Pupille eine rasch eintretende, zeitlich meßbare Verengerung hervor. Für Morphin und Pilokarpin ist keine Resorptionsbehinderung durch Adrenalin anzunehmen.

1) Knauer und Billigheimer, a. a. O., S. 227.

VIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Untersuchungen über den Synergismus von Giften.

V. Guanidin-Barytmischungen.

Von

Hermann Fühner.

In früheren Versuchen an der glatten Muskulatur zeigte ich[1], daß sich Guanidin und Baryt synergistisch verhalten, derart, daß am Warmblüterdarmstück die Wirkung einer schwachen Barytlösung durch eine ebensolche Guanidinlösung verstärkt werden kann. Diese Erscheinung ließ sich am zentrenfreien Blutegelpräparat genauer analysieren: Während hier Lösungen von Bariumchlorid in den Konzentrationen von 1:40000—1:10000 Kontraktion hervorrufen, bewirkt Guanidiniumchlorid (salzsaures Guanidin) selbst in der Konzentration 1:200 nie Tonusanstieg, sondern in solch starken Lösungen sogar leichten Tonusabfall. Dagegen verstärkt das Guanidin, ähnlich dem Physostigmin, auch in der verhältnismäßig schwachen Lösung 1:5000 weitgehend die kontrahierende Wirkung des Bariumchlorids. Besitzt demnach der Baryt erregende Wirkung, so kommt dem Guanidin, wenigstens am Blutegelpräparat, lediglich erregbarkeitssteigernde Wirkung zu. Diese Beobachtungen gaben mir die Veranlassung, das Zusammenwirken von Guanidin und Baryt an der quergestreiften Muskulatur des Frosches weiter zu verfolgen.

Isolierte Froschmuskeln zeigen bekanntlich beim Einlegen sowohl in Guanidin- wie in Barytlösungen unregelmäßige Zuckungen, die sich nicht ohne weiteres voneinander unterscheiden. Die ein-

1) H. Fühner, Untersuchungen über den Synergismus von Giften. IV. Die chemische Erregbarkeitssteigerung glatter Muskulatur. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 51.

gehend untersuchte Wirkung des Guanidins[1]) wurde bisher lediglich als erregende Wirkung angesprochen, und zwar als eine solche auf das motorische Nervenende, während genauere Untersuchungen über die Skelettmuskelwirkung des Bariumchlorids nicht vorzuliegen scheinen. Demgemäß galt es, zunächst festzustellen, ob Guanidin und Baryt denselben Angriffsort am Muskel in der Auslösung der »fibrillären« Zuckungen besitzen; dann, ob ihre Wirkungsweise hierin dieselbe ist, oder ob sie sich auch am Froschmuskel ebenso unterscheiden wie an der Blutegelmuskulatur, daß Baryt in erster Linie erregend, Guanidin erregbarkeitssteigernd wirkt. Endlich war zu prüfen, ob die Substanzen sich synergistisch verhalten in dem Sinne, daß eine Mischung beider wirksamer ist, als jedes Produkt für sich allein. Diese drei Fragestellungen sind im folgenden beantwortet.

I. Der Angriffsort der Guanidin- und Barytwirkung.

Nach Gergens und Baumann[2]) treten Guanidinzuckungen am kurarisierten Frosche nicht auf und man kann solche in jedem Stadium der Vergiftung durch Kurare rasch zum Verschwinden bringen. Daraus schlossen die Genannten, daß das Gift nicht direkt auf die Muskeln wirkt, sondern daß der die Zuckungen auslösende Reiz im Verlaufe der Nerven, vielleicht auf »die Endapparate selbst« ausgeübt wird. Gegenüber diesem vorsichtigen Schluß über den Angriffsort der peripheren Guanidinwirkung wurde von späteren Darstellern[3]) auf Grund der antagonistischen Versuche von Gergens und Baumann kurzerhand angenommen, daß das Guanidin die motorischen Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur erregt. Diese Annahme ist unberechtigt, da der antagonistische Giftversuch nicht ohne weiteres Aufschluß über die Lokalisation von Giftwirkungen gibt. Überdies ist das motorische Nervenende als Angriffsort der Kurarinwirkung von Langley, allerdings auch wieder auf Grund antagonistischer Versuche, in Frage gestellt worden. Der Nachweis, daß die Guanidinwirkung aller Wahrscheinlichkeit nach

1) H. Fühner, Kurarestudien. I. Die periphere Wirkung des Guanidins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 58, S. 1. — Derselbe, Über den Angriffsort der peripheren Guanidinwirkung. Ebenda 1911, Bd. 65, S. 401.

2) E. Gergens und E. Baumann, Über das Verhalten des Guanidin, Dicyandiamidin und Cyanamid im Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. 1876, Bd. 12, S. 205.

3) Vgl. A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1901, S. 572. — H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 4. Aufl. Berlin, Wien 1920, S. 10.

eine Nervenendwirkung ist, wurde erst durch meine[1]) Untersuchungen erbracht, in denen ich zugleich zeigte, daß der Angriffsort der erregenden Guanidinwirkung mit größerer Sicherheit festzustellen ist, als derjenige der lähmenden Wirkung des Kurarins. Die Guanidinwirkung ist nach meinen Versuchen eine Nervenwirkung, da sie am Froschmuskel nach Nervendegeneration nicht mehr auftritt, da sie durch den Anelektrotonus unterdrückt werden kann und da die nervenfreien Sartoriusenden keine Guanidinzuckungen zeigen. Daß sie eine Nervenendwirkung ist, geht daraus hervor, daß am Nerv-Muskelpräparat beim Einlegen des Nervenstammes keine Guanidinzuckungen auftreten.

Versucht man den Angriffsort des Bariumchlorids in derselben Weise zu bestimmen, wie für das Guanidin, so erhält man, soweit meine Erfahrungen reichen, dieselben Ergebnisse. Ich habe nach Nervendegeneration (Ausschneiden eines Ischiadikusstückes) bei Wasserfröschen niemals die charakteristischen Zuckungen der Skelettmuskeln (Gastroknemien und Füße) beim Einlegen in Barytlösungen verschiedener Konzentration beobachtet. Einige Versuchsbeispiele mögen dies belegen.

Versuche an Winterfröschen.

(Operiert am 16. X. 1917.)

Versuch 1.

30. X. 1917. 14 Tage nach der Operation. Rana esculenta, männlich. 53 g Gewicht. Tier lebhaft. Wunde gut verheilt. Temperatur der Lösungen 18°.

1,30 Uhr. Beide Gastroknemien und Füße in Ringerlösung eingelegt.

2,00 Uhr. Je ein Muskel und Fuß in 30 ccm Barytlösung 1 : 2000. (Bariumchlorid Kahlbaum »zur Analyse mit Garantieschein« in Ringerlösung gelöst). Nach 6 Minuten erste Zuckungen am normalen Fuß, die bald stärker und häufiger werden. Nach 12 Minuten zuckt der normale Muskel stark und von da an wiederholt. Nach 14 Minuten erste schwache Zuckung am operierten Fuß, nach 20 Minuten schwache Zuckung am operierten Muskel. Zuckungen treten mit langen Pausen auf, sind schwach und hören nach 25 Minuten vollkommen auf. Normale Teile zucken dauernd gut.

2,30 Uhr. Zusatz von 30 ccm Guanidinlösung 1 : 2000. (Guanidin. hydrochlor. Merck in Ringerlösung gelöst.) Nach 2 Minuten Zuckungen der normalen Stücke verstärkt. Nach 4 Minuten zuckt der operierte Fuß, nach 5 Minuten der operierte Muskel etwas. Die Zuckungen an den operierten Teilen bleiben dauernd schwach und hören nach 30 Minuten wieder vollkommen auf, während die normalen Stücke noch kräftig zucken.

1) H. Fühner, a. a. O.

Versuch 2.

6. XI. 1917. 21 Tage nach der Operation. Rana esculenta, weiblich. 48 g Gewicht. Temperatur der Lösungen 17,5°.

10,30 Uhr. Gastroknemien und Füße in Ringerlösung.

11,30 Uhr. Je ein Muskel und Fuß in 30 ccm Barytlösung 1 : 2000. Nach 14 Minuten zuckt der normale Fuß erstmalig, nach 15 Minuten der normale Muskel. Die Zuckungen bleiben schwach und selten. Die Stücke vom operierten Bein zeigen innerhalb 30 Minuten keine Zuckungen.

12,00 Uhr. Zusatz von 30 ccm Guanidinlösung 1 : 2000. Die normalen Stücke zucken bald kräftiger, nach 5 Minuten sehr stark. Von den operierten Stücken zeigt der Fuß nach 5 Minuten Zuckungen, die ab und zu auftreten. Der Gastroknemius zuckt nicht.

Versuch 3.

13. XI. 1917. 28 Tage nach der Operation. Rana esculenta, weiblich. 47 g Gewicht. Temperatur der Lösungen 17,5°.

11,15 Uhr. Gastroknemien und Füße in Ringerlösung.

11,45 Uhr. Übertragung in 30 ccm Barytlösung 1 : 2000. Der normale Fuß zuckt schwach nach 8 Minuten, der normale Muskel nach 11 Minuten. Die Zuckungen werden allmählich häufiger und stark. Die operierten Stücke zeigen innerhalb 30 Minuten keine Zuckungen.

12,15 Uhr. Zusatz von 30 ccm Guanidinlösung 1 : 2000. Nach 1 Minute verstärkte Zuckungen am normalen Fuß und Muskel, die bald stark und regelmäßig werden. Operierte Stücke zeigen im Verlauf 1 Stunde keine Zuckungen.

Versuche an Sommerfröschen.

(Operiert am 11. V. 1920.)

Versuch 4.

29. V. 1920. 18 Tage nach der Operation. Rana esculenta, weiblich. 45 g Gewicht. Wunde gut verheilt. Elektrische Reizung vom Ischiadikus bzw. seinem Stumpf aus ist wirksam am normalen Bein bei Rollenabstand 53 cm, am operierten bei 52 cm. Doch sind hier die Zuckungen schwach. Temperatur der Lösungen 20°.

9,35 Uhr. Gastroknemien und Füße in Ringerlösung.

9,52 Uhr. Je ein Muskel und Fuß in Guanidinlösung 1 : 8000. Nach 23 Minuten zucken normale Teile. Die Zuckungen bleiben während 45 Minuten schwach, erfolgen aber regelmäßig. Die operierten Teile zucken nicht.

10,44 Uhr. Übertragung in Guanidinlösung 1 : 5000. Nach 10 Minuten sind die Zuckungen der normalen Teile kräftiger und rascher geworden. Sie bleiben während 1 Stunde gut. Die Teile des operierten Beines zucken nicht.

11,15 Uhr. Muskel und Fuß des operierten Beines in Guanidinlösung 1 : 2000. Es treten keine Zuckungen auf.

11,40 Uhr. Übertragung aller Teile in Barytlösung 1 : 5000. Die Zuckungen an Muskel und Fuß vom normalen Bein werden sofort sehr kräftig und frequent, nehmen dann im Verlauf $^1/_2$ Stunde wieder ab. An den Teilen des operierten Beines treten keine Zuckungen auf.

Versuch 5.

3. VI. 1920. 23 Tage nach der Operation. Rana esculenta, männlich. 30 g Gewicht. Elektrische Reizung am Ischiadikusstumpf des operierten Beines erfolglos. Normal Zuckungen bei Rollenabstand 58 cm. Temperatur der Lösungen 21°.

11,00 Uhr. Muskeln und Füße in Ringerlösung.

11,10 Uhr. Übertragung in Barytlösung 1 : 3000. Nach 13 Minuten fängt der Fuß des normalen Beines an zu zucken. Der Muskel beginnt später, zuckt nur selten aber dann kräftig. Nach 1 Stunde zuckt der Fuß noch gut, der Muskel nicht mehr. Die Teile des operierten Beines zeigen keine Zuckungen.

12,23 Uhr. Übertragung in Ringerlösung.

3,45 Uhr. Übertragung in eine Mischung gleicher Teile von Barytlösung 1 : 3000 und Guanidinlösung 1 : 3000. Nach 15 Minuten treten an den Teilen des normalen Beines kräftige und häufige Zuckungen auf, die im Verlauf 1 Stunde allmählich nachlassen. An den Teilen des operierten Beines sind keine Zuckungen aufgetreten.

Genau in gleicher Weise, wie dies seiner Zeit beim Guanidin[1]) beschrieben, erlischt auch gegenüber Barytlösung die Reaktionsfähigkeit der Skelettmuskulatur des Wasserfrosches im Sommer etwa in 3, im Winter in 4 Wochen vollständig. Die elektrische Reizung am degenerierenden Nerven kann noch wirksam sein, wie dies Versuch 4 zeigt, während die Barytreizung schon versagt. Wenn Guanidin- und Barytlösungen nach Nervendurchschneidung für sich allein schon unwirksam geworden sind, können ihre Mischungen noch schwache Reaktion auslösen. Bei vollständiger Nervendegeneration versagen auch starke Guanidin-Barytmischungen.

Als einfachster Schluß ergibt sich aus diesen Nervendegenerationsversuchen, daß die Barytsalze in ihrer Reizwirkung am degenerierenden motorischen Nervenende angreifen. Doch läßt sich ein muskulärer Angriffsort nicht ausschließen: Da die Muskulatur selbst infolge der fehlenden Innervation rasch atrophiert und sich pathologisch verändert, spricht sie vielleicht im Stadium beginnender Atrophie auf die direkte Barytreizung nicht mehr an. Für die glatte Muskulatur wird bekanntlich nach Meyer-Gottlieb[2]) allgemein die Muskelzelle selbst als Ort der Wirkung angenommen,

1) H. Fühner, a. a. O. 1911, S. 424.
2) Meyer-Gottlieb, a. a. O. S. 478.

eine Voraussetzung, die auch ich[1]) gemacht habe bei der Erörterung des Angriffsortes der Physostigminwirkung am Blutegelpräparat. Greift hier Baryt an der Muskelzelle direkt an, so muß nach meinen Versuchen auch das Physostigmin mindestens ebenso peripher angreifen, also ebenfalls muskulär[2]). Doch ist die gemachte Voraussetzung für den Baryt keine einwandfreie: Es ist nicht ausgeschlossen, daß die periphere Barytwirkung sich teils muskulär, teils am Nervenende äußert. Für den Skelettmuskel des Frosches ist als hauptsächlicher Angriffsort der Barytreizwirkung das motorische Nervenende jedenfalls am wahrscheinlichsten.

Ähnlich wie für das Guanidin ergab sich dann weiterhin auch für den Baryt im Anschluß an die erregende eine kurarinartig lähmende Wirkung, die am isolierten Nerv-Muskelpräparat weiter verfolgt wurde. Legt man ein Ischiadikus-Gastroknemiuspräparat des Frosches in genügend starke Barytlösung, so tritt nach Aufhören der Zuckungen allmählich Abnahme der indirekten Reizbarkeit ein, während direkte Muskelreizung noch gut wirksam ist. Im Gegensatz zur Guanidinlähmung ist diese Barytwirkung nicht reversibel: Beim Einlegen in Ringerlösung wurde Erholung des gelähmten Präparates nicht gesehen. Damit dürfte es zusammenhängen, daß Muskelpräparate, die in stärkeren Barytlösungen keine Zuckungen mehr aufweisen, beim Übertragen in Ringerlösung keine »Auswascherregung« zeigen, während dies beim Guanidin regelmäßig der Fall ist.

Einige gutgelungene Versuche an frisch eingefangenen Wasser- und Grasfröschen seien hier wiedergegeben:

Versuch 6.

23. VII. 20. Rana esculenta, männlich. 55 g Gewicht. Lebhaftes, frisch gefangenes Tier. Herstellung von zwei Nerv-Muskelpräparaten, die erst in Ringerlösung eingelegt werden. Präparat a und b. Temperatur der Lösungen 21,5°.

11,02 Uhr. a) Nervenreizung wirksam bei Rollenabstand 56 cm, Muskelreizung bei Rollenabstand 26 cm.

11,21 Uhr. Präparat in Baryt 1 : 500 eingelegt. Es treten schwache und seltene Zuckungen des Gastroknemius in der Lösung auf, die etwa

1) H. Führer, Untersuchungen über die periphere Wirkung des Physostigmins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 205.

2) Außerordentlich auffällig ist es, daß Physostigminlösungen an eingelegten Froschgastroknemien und Füßen keine guanidinähnlichen Zuckungen auslösen. Auch konnte ich, im Gegensatz zu meinen Beobachtungen am Blutegelpräparat, weder an der glatten, noch an der quergestreiften Muskulatur des Frosches eine erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins gegenüber dem Baryt nachweisen.

1 Stunde lang anhalten. In dieser Zeit ist die indirekte Reizbarkeit um 1 cm, die direkte um 2 cm zurückgegangen. Nach 2 Stunden hat die indirekte Reizbarkeit um 2 cm, die direkte um 7 cm abgenommen. Nach 3 Stunden indirekt um 4 cm, direkt um 11 cm.

4,15 Uhr. Nach etwa 5 Stunden ist die indirekte Reizung ohne Erfolg. Direkt spricht das Präparat noch bei Rollenabstand 12 cm an: Also Rückgang um 14 cm. Es wird in Ringerlösung übertragen. Es tritt keine Erholung ein. Die direkte Reizbarkeit ist nach 1 Stunde auf 8 cm zurückgegangen.

11,05 Uhr. b) Nervenreizung wirksam bei Rollenabstand 56 cm, Muskelreizung bei Rollenabstand 25 cm.

11,22 Uhr. Präparat in Guanidin 1 : 1000 eingelegt. Im Verlauf von 3 Stunden nimmt die indirekte Reizbarkeit bei vorhandenen schwachen Guanidinzuckungen um 3 cm zu, die direkte um 3 cm ab.

3,53 Uhr. Nach etwa $4^1/_2$ Stunden ist die indirekte Reizung erfolglos, die direkte bei Rollenabstand 17 cm unwirksam. Sie ist um 8 cm zurückgegangen. Übertragung in Ringerlösung. Nach 1 Stunde: Bei indirekter Reizung schwache Zuckungen bei Rollenabstand 24 cm, bei direkter Reizung bei Rollenabstand 23 cm.

Versuch 7.

29. VII. 1920. Rana fusca, weiblich. 27 g Gewicht. 2 Tage vorher gefangen. Herstellung von zwei Nerv-Muskelpräparaten, die erst in Ringerlösung eingelegt werden. Präparat a und b. Temperatur der Lösungen 19°.

10,45 Uhr. a) Nervenreizung wirksam bei Rollenabstand 60 cm, Muskelreizung bei Rollenabstand 31 cm.

11,05 Uhr. Präparat in Baryt 1 : 500 eingelegt. Es treten vereinzelte Zuckungen auf. Nach 1 Stunde hat das Präparat indirekt um 7 cm, direkt um 2 cm verloren. Nach 2 Stunden nicht mehr. Nach 3 Stunden indirekt um 8 cm, direkt um 7 cm.

3,05 Uhr. Nach 4 Stunden ist die indirekte Reizung erfolglos. Bei direkter Reizung erfolgt Zuckung bei Rollenabstand 20 cm: Also Abnahme der direkten Reizbarkeit um 11 cm. Übertragung in Ringerlösung ist erfolglos. Die direkte Reizbarkeit sinkt in der Lösung weiter ab.

10,50 Uhr. b) Nervenreizung wirksam bei Rollenabstand 60 cm, Muskelreizung bei Rollenabstand 34 cm.

11,05 Uhr. Präparat in Guanidin 1 : 1000 eingelegt. Es treten kräftige Zuckungen auf, die nach etwa 2 Stunden aufhören.

1,30 Uhr. Nach $2^1/_2$ Stunden ist die Nervenreizung wirkungslos, während die Muskelreizung noch normal wirksam ist. Nach Übertragung in Ringerlösung kehrt die indirekte Reizbarkeit langsam wieder: Sie ist nach 1 Stunde bei 8 cm, nach 2 Stunden bei 20 cm, nach 3 Stunden bei 23 cm Rollenabstand wirksam, bei immer noch unveränderter direkter Reizbarkeit.

In den aufgeführten Versuchen wurde Baryt 1 : 500 mit Guanidin 1 : 1000 verglichen, Verdünnungen, die sich in ihrer lähmenden Wirkung einigermaßen, jedoch nicht vollständig, entsprechen: Meist wirkt

Guanidin 1:1000 rascher lähmend, als Baryt 1:500, während eine Barytverdünnung 1:300 rascher als die Guanidinlösung lähmt.

Auffällig ist in diesen Versuchen die frühere Abnahme der direkten Erregbarkeit in der Baryt- als in der Guanidinlösung, eine Beobachtung, die sich bei vergleichender Prüfung an beiden Froscharten regelmäßig machen ließ. Sie muß wohl dahin aufgefaßt werden, daß beim Baryt neben einer erst erregenden, dann lähmenden Wirkung am motorischen Nervenende eine direkte Schädigung der Muskelzelle selbst sich frühzeitig geltend macht.

II. Die Wirkungsweise von Guanidin und Baryt.

Die erregende Wirkung zeigt sich in Guanidin- und Barytlösungen verschieden stark: Eine Lösung von Bariumchlorid 1:2000 bis 1:3000 ruft manchmal keine Zuckungen mehr an eingelegten Gastroknemien hervor; ähnlich verhält sich salzsaures Guanidin in der Verdünnung 1:10000. Dies Wirkungsverhältnis gilt auch für größere Verdünnungen, insofern empfindliche Muskeln, die z. B. in Guanidin 1:20000 noch Zuckungen aufweisen, auch in Baryt 1:6000 gewöhnlich zucken. Doch sind die individuellen Schwankungen der Frösche gegenüber Guanidin und Baryt recht bedeutend.

Zu den Versuchen vorliegender Arbeit dienten, wo nicht anders erwähnt, isolierte Gastroknemien und Füße von Rana esculenta. Gemäß meinen früheren Versuchen mit salzsaurem Guanidin liegen die Konzentrationsoptima für diese bei 1:2000—1:5000. Für Baryt fand ich sie bei 1:500—1:1000. Die Barytzuckungen unterscheiden sich bei genauerer Beobachtung von den Guanidinzuckungen dadurch, daß sie nach dem Einlegen der Muskeln in die Lösung meist früher beginnen und daß die Einzelzuckungen zwar oft recht kräftig sind, meist aber durch längere Pausen unterbrochen werden als beim Guanidin. Die Gesamtdauer der Zuckungen in entsprechend starken Barytlösungen ist gewöhnlich eine kürzere als in den Lösungen des Guanidinsalzes. Ein deutlicher Unterschied in der Wirkung beider Substanzen zeigt sich dann an den in die Lösung eingelegten Füßen, deren Zehen sich beim Baryt in starken Lösungen rasch, in schwachen nur allmählich, mehr und mehr spreizen und eigentümlich starr werden, was in Guanidinlösungen verschiedener Stärke niemals gesehen wurde. Nimmt man diese Füße aus den Lösungen heraus, so fallen die Zehen zusammen, deren Muskeln in diesem Stadium lange Zeit hindurch elektrisch auch normal reizbar bleiben. Der beschriebene Zustand der Froschfüße dürfte demnach wohl als Tonuszunahme einzelner Muskelgruppen zu deuten sein, und es konnten für die

ursprüngliche Annahme, daß es sich bei dieser Barytwirkung um eine coffeinähnliche direkte Muskelwirkung handle, keine Anhaltspunkte gefunden werden.

Lassen sich schon durch diese Versuche Unterschiede in der Skelettmuskelwirkung von Guanidin und Baryt erkennen, so ist der folgende Versuch geeignet, Einblick in die verschiedene Wirkungsweise beider Substanzen bei der Auslösung der Muskelzuckungen zu geben:

Legt man einen Musculus gastrocnemius und einen Fuß eines Wasserfrosches in eine Lösung von salzsaurem Guanidin in Ringerlösung im Verhältnis 1 : 10000, so treten an diesen in vielen Fällen schwache Zuckungen im Verlauf $^1/_2$ Stunde auf, in anderen Fällen fehlen sie. Überträgt man die Teile nach dieser Zeit in die an sich unwirksame Lösung von Bariumchlorid 1 : 5000 (in Ringerlösung), so bekommen sie rasch Zuckungen. Umgekehrt ist der Erfolg durchaus verschieden: Vorbehandlung mit Baryt 1 : 5000 fördert die Zuckungen, die in der schwachen Guanidinlösung auftreten, nicht deutlich. Auch bei Verwendung stärkerer Barytlösungen zur Vorbehandlung besteht, wie die nachstehenden Versuchsbeispiele zeigen, ein deutlicher zeitlicher Unterschied im Auftreten der Zuckungen, derart, daß die Muskeln bei Vorbehandlung mit schwacher Guanidinlösung bei Übertragung in Baryt oft sofort zucken, während die Zuckungen in Guanidin nach Vorbehandlung mit Baryt immer später auftreten. Die erwähnte Tatsache, daß in wirksamen Barytlösungen Zuckungen überhaupt meist früher auftreten als in ebensolchen Guanidinlösungen, kann das Verhalten der allein unwirksamen Barytlösung nicht erklären, sondern lediglich die Auffassung, daß das Guanidin, selbst in nicht erregender, also keine Zuckungen hervorrufender Verdünnung, die Erregbarkeit des Muskels steigert, derart, daß der an sich unterschwellige Barytreiz sichtbar wirksam wird. Da die Barytvorbehandlung auch mit stärkeren Lösungen nicht entsprechend wirksam ist, so wirkt der Baryt nicht in gleichem Maße erregbarkeitssteigernd wie das Guanidin, sondern sicherlich in erster Linie erregend, Ergebnisse, welche mit den an der glatten Muskulatur des Blutegels gewonnenen durchaus übereinstimmen. Bei Substanzen, die in stärkeren Konzentrationen erregend wirken, wie der Baryt, läßt sich in schwächeren Konzentrationen, wenigstens am Blutegelpräparat, erregbarkeitssteigernde Wirkung gegenüber chemischen Reizen zeigen. Vorbehandlung von Froschmuskeln mit der schwachen Barytverdünnung 1 : 10000 hat zur Folge, daß Zuckungen in wirksamen Guanidinlösungen früher auftreten, als an Kontrollpräparaten aus

Ringerlösung. Dies könnte im Sinne einer erregbarkeitssteigernden Wirkung des Baryts gedeutet werden, wird aber auch verständlich durch die im folgenden Abschnitt beschriebene Wirkungsverstärkung in Guanidin-Barytmischungen.

Von den hier wiedergegebenen Versuchen (8, 9, 10) zeigt der erste die besprochene Vorbehandlung einerseits mit Guanidin 1:10000, andererseits mit Baryt 1:5000; der zweite Vorbehandlung mit Guanidin 1:10000 und Baryt 1:3000. Hierbei wurden die Muskeln nach der Vorbehandlung nicht in Lösungen der anderen Substanzen übertragen, sondern diese wurden den ersteren zugesetzt. Das Auftreten der Zuckungen in diesen Mischungen entspricht zeitlich durchaus dem in der Lösung der zweiten Substanz allein. Der dritte Versuch zeigt die möglicherweise erregbarkeitssteigernde Wirkung der Barytlösung 1:10000.

Versuch 8.

1. VII. 1920. Rana esculenta, männlich. 42 g Gewicht. Temperatur der Lösungen 21°.

5,00 Uhr. Füße und Gastroknemien in Ringerlösung.

5,25 Uhr. Je ein Fuß und ein Muskel in Guanidin 1 : 10000 und Baryt 1 : 5000. Nach 35 Minuten zeigt der Fuß in Guanidin sehr schwache Zuckungen, der Gastroknemius nicht. In Baryt keine Wirkung zu sehen.

6,02 Uhr. Übertragung aus Guanidin 1 : 10000 in Baryt 1 : 5000 und umgekehrt. Fuß aus Guanidin fängt in der Barytlösung sofort an stärker zu zucken und nach kaum 1 Minute zuckt auch der Gastroknemius. Nach 4 Minuten sind die Zuckungen von Fuß und Muskel in Baryt sehr stark geworden. Der mit Baryt vorbehandelte Fuß fängt an zu zucken. Der Muskel beginnt erst einige Minuten später und seine Zuckungen bleiben schwach, während der Fuß nach 18 Minuten kräftig zuckt. Zu dieser Zeit werden die Kontraktionen im Baryt schon schwächer. Nach 30 Minuten sind die Zuckungen in beiden Lösungen schwächer und seltener geworden.

Versuch 9.

19. XII. 1919. Rana esculenta. 39 g Gewicht. Temperatur der Lösungen 19°.

10,40 Uhr. Je ein Fuß und ein Muskel in Guanidin 1 : 10000 und Baryt 1 : 3000. Nach 25 Minuten fängt der Fuß in Baryt an schwach zu zucken. Er zeigt noch seltene und schwache Zuckungen nach 55 Minuten. Der Muskel ist dauernd ruhig, ebenso die Teile in Guanidinlösung.

11,38 Uhr. Zusatz von 20 ccm Barytlösung 1 : 3000 zum Guanidin und von 20 ccm Guanidinlösung 1 : 10000 zum Baryt. Fuß und Muskel aus Guanidin zucken in der 1. Minute schon stark, nach 5 Minuten sehr kräftig und rasch. Die Zuckungen sind noch nach 1 Stunde unverändert. Der mit Baryt vorbehandelte Fuß zuckt erst nach 20 Minuten. Die Zuckungen werden später häufiger, aber nicht stark. Der Muskel zeigt erst etwa nach 1 Stunde die ersten schwachen Zuckungen, die bald wieder ganz aufhören. Auch am Fuß werden sie wieder seltener.

Versuch 10.

26. VI. 1920. Rana esculenta, weiblich. 50 g Gewicht. Temperatur der Lösungen 17,5°.

10,08 Uhr. Je ein Fuß und ein Muskel in Ringerlösung und Baryt 1 : 10000.

11,15 Uhr. Übertragung in Guanidin 1 : 5000. Nach 5 Minuten fängt der Fuß aus Baryt schon an recht kräftig zu zucken, der Muskel nach 7 Minuten. Nach 8 Minuten zucken beide Teile sehr stark und ununterbrochen, während die Teile aus Ringerlösung noch keine Zuckungen zeigen. Sie beginnen erst nach 13 Minuten und werden nach einiger Zeit ebenso stark wie die der mit Baryt vorbehandelten Teile.

Stellt sich nach dem Gesagten die Wirkung des Guanidins gegenüber der des Baryts als eine erregbarkeitssteigernde dar, so fragt es sich, inwieweit die Guanidinwirkung allein eine nur scheinbar erregende, in Wirklichkeit erregbarkeitssteigernde ist. Diese Frage wurde früher auch für das Physostigmin aufgeworfen und von mir[1]) an der glatten Muskulatur des Blutegels dahin beantwortet, daß die Substanz, jedenfalls in schwächeren Konzentrationen, lediglich erregbarkeitssteigernd gegenüber verschiedenen Reizen wirkt. Es bleibt zu entscheiden, inwieweit die Wirkung des Physostigmins an glatter und quergestreifter Muskulatur des Warmblüters eine erregbarkeitssteigernde ist, eine Frage, die sich experimentell nur schwierig beantworten läßt, während eine Entscheidung für das Guanidin am Skelettmuskel des Frosches leichter möglich erscheint. Als normal erregende Substanz gegenüber einer erregbarkeitssteigernden Wirkung des Guanidins dürfte in erster Linie das Natriumchlorid in Betracht kommen.

III. Der Synergismus von Guanidin und Baryt.

Die geschilderte erregbarkeitssteigernde Wirkung des Guanidins macht es verständlich, daß der Froschmuskel nach Guanidinvorbehandlung auf schwächere Barytkonzentrationen mit Zuckungen antwortet als der nicht behandelte, und es ergab sich bei quantitativen Bestimmungen eine recht bedeutende Wirkungsverstärkung.

Die ersten Beobachtungen in dieser Richtung machte ich gelegentlich meiner Vorlesungsversuche, in denen ich an Gastroknemien und Füßen die charakteristischen Guanidinzuckungen zeigen wollte. Jeder, der diese Versuche schon wiederholt angestellt hat, wird bemerkt haben, daß die Muskeln mancher Frösche selbst in der Guanidin-

---

1) H. Fühner, Untersuchungen über die periphere Wirkung des Physostigmins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 205.

verdünnung 1:2000, die sich sonst am besten für die Auslösung lange andauernder Zuckungen bei Wasserfröschen eignet, unbeweglich bleiben. Es muß zum Zustandekommen kräftiger Guanidinzuckungen eine gute Ansprachsfähigkeit der Muskeln dem Guanidin gegenüber vorhanden sein, die individuell verschieden ist. Ich sah hier am Skelettmuskel des Frosches gegenüber dem Guanidin ähnliche Unterschiede, wie ich sie am isolierten Froschherzen gegenüber dem Cholinmuskarin oder an isolierten Darm- und Gebärmutterstücken gegenüber dem Hypophysin gefunden habe. Man kann sich nun von dieser wechselnden Empfindlichkeit der Froschmuskeln gegen die Guanidinlösungen vollkommen unabhängig machen, wenn man der Guanidinverdünnung 1:2000 Bariumchlorid zusetzt in solcher Menge, daß dasselbe im Verhältnis 1:1000 oder 1:2000 in der Lösung enthalten ist. Durch mehrere Jahre hindurch habe ich zu Vorlesungszwecken diesen Barytzusatz zu den Guanidinlösungen vorgenommen und seither niemals mehr Muskeln normal aussehender Wasserfrösche gefunden, die in diesen Mischungen versagten. Namentlich die Kontraktionen der abgehäuteten und in die Mischungen eingelegten Füße sind außerordentlich stark und eindrucksvoll: Unter beständigem raschen Schlagen der Zehen schieben sich die Füße in den Glasschalen weiter und wälzen sich dabei oft förmlich in den Lösungen herum.

Die Wirkungsverstärkung, welche Baryt-Guanidinmischungen aufweisen, wurde in der Art, wie sie die folgenden Versuche zeigen, sowohl gegenüber Baryt- wie gegenüber Guanidinlösungen gemessen.

Versuch 11.

30. VI. 1920. Rana esculenta, weiblich. 48 g Gewicht. Temperatur der Lösungen 19°.

9,52 Uhr. Muskeln und Füße in Ringerlösung eingelegt.

10,55 Uhr. Je ein Muskel und Fuß in Guanidin 1 : 5000 und Mischung gleicher Teile Guanidin 1 : 10000 und Baryt 1 : 2000. Nach 10 Minuten beginnen Fuß und Muskel in der Mischung zu zucken. Die Zuckungen werden bald kräftig. Namentlich der Fuß bleibt in ständiger Bewegung. Nach 20 Minuten erste Zuckungen des Gastroknemius in Guanidin. Nach 30 Minuten sind dieselben kräftig, während der Fuß in Guanidin bisher keine Zuckungen zeigte. Nach 53 Minuten zeigt der Fuß in Guanidin die ersten schwachen Zuckungen.

11,55 Uhr. Muskel und Fuß aus Guanidin in Mischung übertragen. Sofort werden die schwachen und nur an einer Zehe bisher aufgetretenen Zuckungen des Fußes sehr kräftig und häufig. Auch die bisher schon kräftigen Zuckungen des Gastroknemius werden bedeutend verstärkt.

Versuch 12.

30. VI. 1920. Rana esculenta, männlich. 45 g Gewicht. Temperatur der Lösungen 19°.

9,50 Uhr. Muskeln und Füße in Ringerlösung eingelegt.

10,55 Uhr. Je ein Muskel und Fuß in Baryt 1 : 1000 und Mischung gleicher Teile Guanidin 1 : 10000 und Baryt 1 : 2000. Nach 7 Minuten fängt der Fuß in Baryt an zu zucken, nach 10 Minuten der Fuß in der Mischung. Die Gastroknemien beginnen einige Minuten später. Nach 20 Minuten zuckt der Fuß in der Mischung kräftiger und häufiger als in Baryt allein. Von den Muskeln zuckt der in Baryt kräftiger, aber bedeutend seltener als der in der Mischung. Nach 25 Minuten zucken Fuß und Muskel in der Mischung kräftig und oft; die Zuckungen sind jetzt bedeutend stärker geworden als in Baryt allein.

11,48 Uhr. Muskel und Fuß aus Baryt in die Mischung übertragen. Die äußerst seltenen Kontraktionen des Muskels und die etwas stärkeren des Fußes werden in der Mischung nicht verändert.

Als Ergebnis wurde gefunden, daß die Mischung sicherlich doppelt so stark wirkt, wie Baryt oder Guanidin allein, d. h. einer Barytlösung 1 : 1000 und einer Guanidinlösung 1 : 5000 entspricht etwa eine Mischung von gleichen Teilen Barytlösung 1 : 2000 mit Guanidinlösung 1 : 10000, welche Bariumchlorid in der Konzentration 1 : 4000 und salzsaures Guanidin in der Konzentration 1 : 20000 enthält.

Zusammenfassung.

1. Bariumchlorid bewirkt, ähnlich den Guanidinsalzen, an isolierten, in die Lösung eingelegten Gastroknemien und Füßen von Wasserfröschen unregelmäßige Zuckungen, die wahrscheinlich hier wie dort durch Reizung der motorischen Nervenenden ausgelöst werden. Wie beim Guanidin folgt auf das Stadium der Erregung ein solches der kurarinartigen Lähmung; jedoch ist beim Baryt neben der indirekten gleichzeitig die direkte Reizbarkeit bedeutend herabgesetzt. Der Baryt besitzt demnach am Skelettmuskel des Frosches neben einer Nervenendwirkung direkte Muskelwirkung.

2. Wie am Blutegelpräparat ist die Guanidinwirkung auch am Skelettmuskel des Frosches in erster Linie eine erregbarkeitssteigernde gegenüber der erregenden Wirkung des Bariumchlorids.

3. Lösungen von salzsaurem Guanidin und Barium wirken am isolierten Froschmuskel erregend-synergistisch derart, daß ihre Mischung mindestens die doppelte Wirksamkeit besitzt wie die Lösung jeder Substanz für sich allein.

IX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Über das Minutenvolum des Herzens beim Hunde und über den Einfluss des Coffeins auf die Grösse des Minutenvolums.

Von
Johannes Bock und Johannes Buchholtz.

(Mit 2 Abbildungen und 2 Kurven.)

Während die Wirkung einer Reihe verschiedener Herz- und Gefäßmittel in bezug auf ihre Wirkung auf das isolierte Herz und auf isolierte Gefäßgebiete eingehend untersucht worden ist, liegen nur spärliche direkte Untersuchungen über ihren Einfluß auf die pro Minute aus dem linken Herzen herausgetriebene Blutmenge, d. h. auf das Minutenvolum des unter normalen Verhältnissen arbeitenden Herzens vor. So ist, was das Coffein betrifft, seine Wirkung teils auf das gegen einen konstanten Widerstand arbeitende isolierte Herz, teils auf das keine Arbeit ausführende Langendorfsche Herz, wie auch seine Wirkung auf den Blutdruck und auf verschiedene Gefäßgebiete mehrmals untersucht worden. Diese Untersuchungen, die sehr wertvolle Aufschlüsse über die Wirkung des Coffeins auf eine Reihe verschiedener Organe ergeben haben, lassen sich jedoch nur schwierig zur Beurteilung seiner Wirkung auf die Kreislaufgeschwindigkeit verwenden, da im lebenden Organismus die an isolierten Organen beobachteten Wirkungen durch kompensatorische Einflüsse in verschiedener Weise modifiziert werden können. Untersuchungen, die Aufschlüsse über die Wirkung des Coffeins auf die Kreislaufgeschwindigkeit geben, liegen nur in sehr beschränkter Anzahl vor.

Cushny und van Naten[1]) fanden an Hunden mittels eines modifizierten Roy-Adams-Myokardiographen nach kleinen und mittleren

---

1) A. Cushny and van Naten, Arch. internat. de pharmacodyn. 1901, Bd. 9, S. 169.

Coffeineingaben bei gesteigerter Pulsfrequenz keine Veränderungen der Exkursionen des Herzventrikels. Die Ergebnisse eines mit dem Kardiometer angestellten Versuches deuteten sie in der Weise, daß das Pulsvolum nach Coffein unverändert bleibe. Auch Pilcher[1]) fand an kurarisierten Hunden bei seinen Untersuchungen mit Cushnys Myokardiographen und mit Hendersons Kardiopletysmographen bei etwas gesteigerter Pulsfrequenz meistens keine Veränderung der Herzexkursionen nach Coffein.

Über das Theobromin hat C. Tigerstedt[2]) Untersuchungen angestellt, die zwar andere Zwecke verfolgten, aber doch Aufschlüsse über die Wirkung des Theobromins auf das Minutenvolum ergeben. C. Tigerstedt führte an kurarisierten Kaninchen eine Stromuhr in die Aorta ascendens ein. Er injizierte starke Diuretinlösungen in die Aorta und beobachtete nach 6—12 Sekunden unter Abfall des Blutdruckes eine Vergrößerung des Minutenvolums. Die unmittelbar nach der Injektion auftretende Vergrößerung des Minutenvolums wird durch eine Gefäßerweiterung verursacht; sie beruht nicht auf einer Herzwirkung des Theobromins, da dasselbe zu dem betreffenden Zeitpunkt das Herz nicht erreicht hat. Die spätere Wirkung des Theobromins auf das Minutenvolum hatte für die von Tigerstedt untersuchten Fragen weniger Interesse und wird von ihm nicht näher besprochen, aber aus seinen Versuchsprotokollen geht hervor, daß das Minutenvolum meistens $^1/_2$—$1^1/_2$ Minuten nach der Theobromininjektion ungefähr zu seinem ursprünglichen Wert zurückkehrte. Wegen der großen operativen Eingriffe und des langsamen Kreislaufes (Minutenvolum 40—70 ccm pro Kilogramm) in Tigerstedts Versuchen lassen die Ergebnisse sich doch nur mit Vorsicht auf die Verhältnisse bei normalen Tieren übertragen.

Means und Newburgh[3]) bestimmten an Menschen das Minutenvolum bei Ruhe und bei Arbeit, indem sie die Stickstoffoxydulmethode mit Krogh und Lindhards Versuchsanordnung benutzten. Beim Ruhezustand wurde in einer Versuchsreihe das Minutenvolum ohne, in einer anderen nach Coffein (30—42 cg) bestimmt. Es wurden vier Coffeinversuche ausgeführt, und in drei Fällen wurden höhere Werte des Minutenvolums gefunden als bei den Normalversuchen. Jedoch lag bei zweien der Versuche ein Zeitraum von 12—22 Tagen

1) I. D. Pilcher, Journal of Pharmacol. and exper. Therap. 1912, Bd. 3, S. 609.

2) C. Tigerstedt, Skandinav. Arch. f. Physiologie 1909, Bd. 22, S. 115.

3) I. H. Means and L. H. Newburgh, Journ. of Pharmacol. and exper. Therap. 1915, Bd. 7, S. 449.

zwischen den beiden Versuchsreihen, was die Vergleichung unsicher macht. Nur bei zwei Versuchen wurde das Minutenvolum an demselben Tage sowohl in normalem Zustande als nach Coffein ausgeführt, und es wurde bei dem einen Versuch eine Vergrößerung, bei dem anderen eine Verkleinerung des Minutenvolums nach Coffein gefunden. Bei den Arbeitsversuchen wurde keine Vergrößerung des Minutenvolums nach Coffein gefunden. Daß die Versuche von Means und Newburgh einen Beweis dafür geliefert haben, daß Coffein bei Ruhe das Minutenvolum vergrößert, können wir nach dem obenstehenden nicht anerkennen.

Die von uns ausgebildete Versuchsmethode stützt sich auf ein Prinzip, das zuerst von Stewart[1]) benutzt wurde und darauf beruht, daß man, wenn man einen Stoff in bekannter Menge ins linke Herz injiziert und unmittelbar hiernach seine Konzentration im arteriellen Blute bestimmt, das Minutenvolum berechnen kann. Stewart benutzte zur Injektion eine 1,5—5%ige Natriumchloridlösung. Er führte eine Kanüle in einen Ast der einen A. femoralis ein und legte an die andere A. femoralis Elektroden, die mit einer Wheatstones-Meßbrücke in Verbindung standen. Er ließ von einer Burette die hypertonische Salzlösung ins linke Herz einlaufen, und wenn das Telephon der Meßbrücke angab, daß die Salzlösung die Arterie erreicht hatte, wurde eine Blutprobe genommen, solange das Telephon läutete. Er bestimmte nur, wieviel von der Natriumchloridlösung zu einer Normalblutprobe zugesetzt werden mußte, damit diese dieselbe Leitfähigkeit erhalte wie die während des Versuches entnommene Blutprobe, und konnte nun das Minutenvolum berechnen. Stewart hat mit dieser Methode viele Messungen ausgeführt, aber seine Bestimmungen schwanken äußerst stark, sogar innerhalb derselben Reihe von Normalbestimmungen.

Später hat Henriques[2]) ein ähnliches Prinzip benutzt, aber mit einer weit besseren Methode und auf rationell durchgeprüfter Grundlage. Er benutzte zur Injektion Rhodannatrium, einen Stoff, der sich im Blutplasma quantitativ (kolorimetrisch) bestimmen läßt. Eine bestimmte Menge einer Rhodannatriumlösung wird im Laufe von etwa 5 Sekunden durch einen Katheter ins linke Herz injiziert, und gleichzeitig mit dem Anfang der Injektion wird im Laufe von 15—16 Sekunden aus der A. femoralis eine Blutprobe aufgesammelt. Die Blutprobe wird mit 0,9% NaCl verdünnt und hiernach zentrifugiert. Der

1) G. N. Stewart, Journ. of Physiol. 1897, Bd. 22, S. 159.

2) V. Henriques, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56, S. 230 und 1915, Bd. 71, S. 481.

Rhodangehalt des verdünnten Serums wird nach Zusatz von Eisenchlorid durch Vergleichung mit einer in derselben Weise behandelten Normalblutprobe bestimmt, zu welcher Probe eine bekannte Menge der Rhodannatriumlösung zugesetzt wurde.

Henriques Berechnung ist die folgende. Werden i g Rhodannatrium injiziert und werden vom linken Herzen im Laufe von 15 Sekunden x g Blut entleert, muß, wenn das Blut mit dem Rhodannatrium gleichmäßig gemischt wird, jedes Gramm Blut $\frac{i}{x}$ g Rhodannatrium enthalten. Beträgt die im Laufe von 15 Sekunden entleerte Durchschnittsprobe des arteriellen Blutes a g, und enthält sie p g Rhodannatrium, läßt x sich nach der Gleichung

$$\frac{i}{x} = \frac{p}{a}$$

berechnen; p wird, wie oben erwähnt, nach Zusatz von Eisenchlorid durch Vergleichung mit einer Normalblutprobe bestimmt, zu welcher eine gekannte Menge Rhodannatrium zugesetzt war.

Da die Rhodanbestimmung sich nicht in geronnenem Blut ausführen läßt, spritzte Henriques seinen Versuchstieren Blutegelextrakt ein. Die Injektion großer Mengen von Blutegelextrakt übt aber eine starke Wirkung auf den Kreislauf aus und setzt den Blutdruck stark herab, ein Umstand, der indes für die von Henriques untersuchten Fragen ohne Belang war. Die gefundenen Werte des Minutenvolums, die bei den kurz nacheinander ausgeführten Messungen gute Übereinstimmung aufweisen, lassen sich deshalb nicht auf normale Tiere übertragen, und Henriques hat sie auch nicht besonders besprochen. Sie sind bedeutend kleiner als die von uns auch bei Hunden gefundenen.

Statt Rhodannatrium benutzten wir bei unseren Versuchen Natriumjodid. Die Jodide lassen sich nach den Untersuchungen von Buchholtz[1]) mit großer Genauigkeit in sehr kleinen Blutproben quantitativ bestimmen und beeinträchtigen auch in recht großer Konzentration das Herz und die Zirkulation überhaupt nicht[2]). Auch konnten wir bei Verwendung der Jodide die Einspritzung von Blutegelextrakt vermeiden. Ferner richteten wir unsere Versuchsanordnung nach einem etwas anderen Prinzip ein als Stewart und Henriques.

Die Genauigkeit der Methode von Henriques ist dadurch bedingt, daß die im Laufe von 15 Sekunden aus der A. femoralis ent-

1) J. Buchholtz, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1917, Bd. 81, S. 290.
2) Derselbe, Ebenda 1917, Bd. 82, S. 30.

leerte Blutprobe, die eine Durchschnittsprobe des arteriellen Blutes während des betreffenden Zeitraums vertritt, mit konstanter Geschwindigkeit aus der Arterie herausströmt. Dagegen ist es durchaus nicht notwendig, daß die Injektion mit konstanter Geschwindigkeit ausgeführt wird. Untersuchen wir nun, wie die Verhältnisse sich gestalten werden, wenn man eine Natriumjodidlösung mit konstanter Geschwindigkeit ins linke Herz injiziert.

Wir wollen annehmen, daß die injizierte Flüssigkeit sich vollständig mit dem Herzblut vermischt (was schon nach Henriques, Untersuchungen sehr wahrscheinlich ist) und später die Berechtigung dieser Annahme untersuchen. Bei dieser Voraussetzung wird sich ergeben, daß der prozentische Jodgehalt des arteriellen Blutes nicht sofort nach Anfang der Injektion eine konstante Größe annehmen kann. Dies beruht darauf, daß das Herz sich bei der Systole nicht völlig entleert, sondern eine gewisse Menge Residualblut enthalten wird. In den ersten Sekunden nach Anfang der Injektion wird deshalb die pro Sekunde in die Aorta entleerte Blutmenge weniger Jod enthalten, als pro Sekunde in das Herz injiziert wird, indem ein Teil der Jodide vom Residualblute zurückgehalten wird, aber hiernach wird sich das Gleichgewicht einstellen, so daß die pro Sekunde in die Aorta entleerte Blutmenge eine ebenso große Jodmenge enthalten wird, wie die pro Sekunde in das Herz injizierte. Bei der 10 Sekunden dauernden Injektion wird also der prozentische Jodgehalt des aus dem linken Herzen entleerten Blutes in den ersten Sekunden steigen, dann — bei regelmäßiger Herzarbeit — konstant werden, um nach Beendigung der Injektion sofort zu fallen. Werden nach Anfang der Injektion jede Sekunde Blutproben aus einem Ast der A. femoralis entnommen, so werden die ersten Blutproben kein Jod enthalten, dann wird der Jodgehalt des Blutes steigen, um einen konstanten Wert anzunehmen, der sich bis einige Sekunden nach Beendigung der Injektion hält, um dann schnell zu fallen. Die Versuche zeigten, wie wir später sehen werden, daß dies tatsächlich der Fall war, und man kann hieraus schließen, daß die genannte Annahme, daß die Injektionsflüssigkeit sich völlig mit dem Herzblute vermischt, stichhaltig ist. Sind die Injektionsgeschwindigkeit und der prozentische Jodgehalt der Injektionsflüssigkeit und des arteriellen Blutes bekannt, läßt sich das Minutenvolum berechnen. Ehe wir aber hierzu übergehen, wollen wir erst die Versuchsanordnung betrachten.

Die Genauigkeit der Methode ist davon abhängig, daß die Injektion mit ganz konstanter Geschwindigkeit stattfindet. Der In-

jektionsapparat besteht aus einer genau ausgebohrten Metallspitze *A* (Abb. 1) mit zwei Hähnen; durch den einen wird die Jodnatriumlösung in die Spritze hineingesaugt, durch den anderen wird sie in die Injektionsleitung hineingetrieben. Der Kolben der Spritze steht mit einer mit Schraubengang versehenen Kolbenstange in Verbindung, und darauf sitzt eine lose Riemenscheibe *B*, deren Nabe mit einem Schraubengewinde versehen ist, das in den Schraubengang der Kolbenstange paßt. Die Riemenscheibe wird von einem Elektromotor getrieben und wird mittels zweier Lager in ihrer Stellung gehalten.

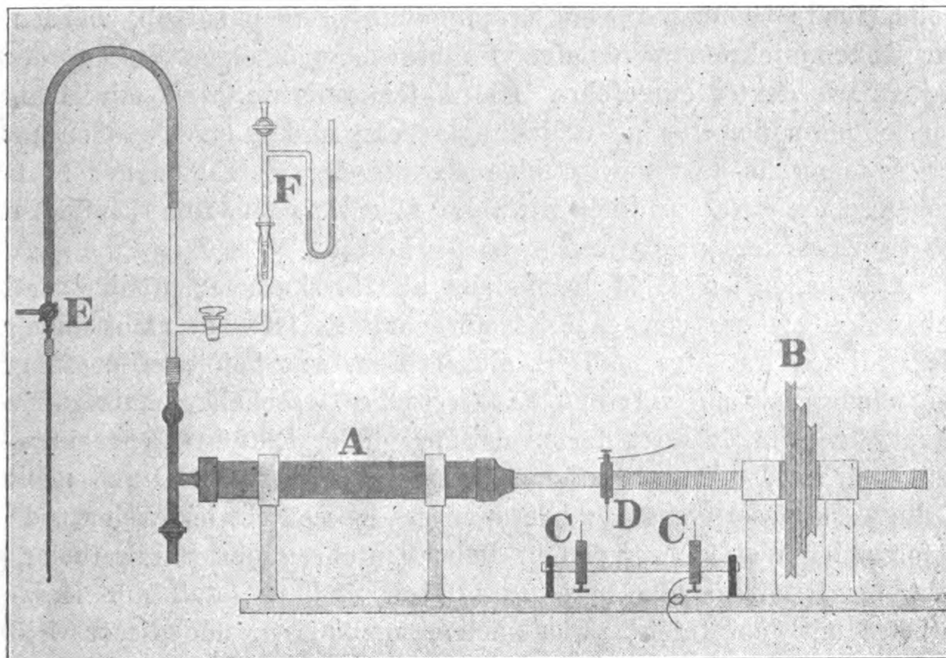


Abb. 1.

In die Kolbenstange ist eine Nute geschnitten, in welche ein an einem der Lager festsitzender Stift hineingreift, so daß die Kolbenstange sich nicht drehen kann, und sie wird deshalb, jedesmal wenn die Riemenscheibe eine Umdrehung macht, den Kolben um eine Schraubenganghöhe vorwärts oder rückwärts treiben. Die Spritze ist genau kalibriert. Die Geschwindigkeit, mit welcher der Kolben sich bewegt, wird folgendermaßen gemessen: unterhalb der Kolbenstange befinden sich in bekannter Entfernung voneinander zwei isolierte Kontakte (*C*—*C*). Die Kolbenstange trägt eine Metallfeder (*D*), und wenn diese einen der Kontakte passiert, wird der Moment an einem Zylinder registriert, an welchem gleichzeitig die Zeit durch einen Sekunden-

schreiber markiert wird. Da der Durchmesser der Spritze bekannt ist und die Geschwindigkeit des Kolbens bei jedem Versuche gemessen wird, läßt die pro Sekunde injizierte Flüssigkeitsmenge sich leicht berechnen. Die Injektionsflüssigkeit wird von der Spritze durch einen dickwandigen mit Einlage versehenen unelastischen Kautschukschlauch getrieben, der mit einem Dreiwegshahn (*E*) endet, welcher in der einen Stellung der Injektionsflüssigkeit frei auszulaufen erlaubt, in der anderen den Injektionsschlauch mit dem Herzkatheter in Verbindung setzt.

Der Versuch wurde in der folgenden Weise angestellt. Es wurden große Hunde benutzt, die mit Morphin und Urethan betäubt wurden. Zur Coffeininjektion wird eine Kanüle in den einen Stamm der V. jugularis dextra eingeführt. Die A. femoralis sin. wird mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt, und in einen großen Ast der A. femoralis dextra wird eine Kanüle zur Entnahme der Blutproben eingeführt. Endlich wird die A. carotis sin. zum Einführen des Herzkatheters präpariert.

Wir haben verschiedene Modelle als Herzkatheter probiert und ziehen den elastischen Seidenkatheter vor. Es ist aber nicht immer leicht, diesen Katheter ins Herz einzuführen, was bei jeder Messung, also häufig 5—6 mal während des Versuches, geschehen mußte. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, daß bei jeder Einführung sichergestellt sein muß, daß der Katheter wirklich im Herzen liegt und nicht in die Aorta descendens hinabgeraten ist. Diese Schwierigkeit wurde in folgender Weise überwunden: Beim Einführen des Herzkatheters steht der Dreiwegshahn in einer solchen Stellung, daß der Herzkatheter mit dem Injektionsschlauch kommuniziert, und dieser wird mittels eines Hahns mit einem Minimumsmanometer (*F*) in Verbindung gesetzt, einem kleinen Quecksilbermanometer, das mit einem Membranventil verbunden ist, das der Flüssigkeit gestattet, das Manometer zu verlassen, aber das Eindringen von Flüssigkeit verhindert. Das Quecksilbermanometer wird auf einen Überdruck von einigen Zentimetern gestellt. Solange der Katheter in der Aorta liegt, hält sich das Manometer unverändert, aber in dem Augenblick, in welchem der Katheter ins Herz gerät, fällt die Quecksilbersäule wegen des negativen diastolischen Druckes im Herzventrikel bis auf 0 oder noch weiter.

Während der Entnahme der Blutproben läuft das Blut durch einen engen mit Klemmschrauben versehenen Schlauch mit einer Geschwindigkeit von $^1/_2$—1 ccm in der Sekunde kontinuierlich aus dem präparierten Ast der A. femoralis heraus. Jede Probe wird auf einem kleinen kahnförmigen Stück Löschpapier aufgesammelt, das durch

eine Klemme festgehalten wird. Auf einem Brett sind zehn derartige Klemmen je mit einem Löschpapierstück angebracht (siehe Abb. 2), die eines nach dem anderen in den Blutstrahl hineingeführt werden. Auf dem Brette sitzt außerdem ein Kontakt, und der Anfang sowie die Beendigung jeder Probeaufsammlung wird mittels eines Markiermagnets an dem Kymographion registriert, so daß der Zeitpunkt jeder Probeentnahme abgelesen werden kann. Jedes der kleinen kahnförmigen Löschpapierstückchen ist vorher auf einer Torsionswage nach Bang gewogen worden. Die Gewichtzunahme nach der Probeaufsammlung gibt also das Gewicht des aufgesaugten Blutes an.

Die Messung wird in folgender Weise angestellt. Der Herzkatheter wird eingeführt, und nachdem das Manometer gezeigt hat, daß der Katheter im Herzen liegt, wird der Dreiwegshahn *E* nach außen offen gestellt. Die Injektionsspritze wird in Gang gesetzt. Einige Sekunden später dreht der Versuchsleiter den Dreiwegshahn, so daß die Injektionsflüssigkeit in den Herzkatheter hineingetrieben wird, und markiert mittels eines Fußkontaktes den Zeitpunkt an dem Kymographion. Gleichzeitig fängt er an, die Sekunden nach dem Schlage eines Metronoms laut zu zählen. Bei der Zahl 10, also wenn die Injektion 10 Sekunden gedauert hat, dreht er den Dreiwegshahn wieder, so daß die Injektion unterbrochen wird, und markiert auch diesen Zeitpunkt. Die Aufsammlung der Blutproben auf den kahnförmigen Löschpapierstückchen wird nach der Zählung unternommen, meist 4, 6, 8, 10 und 12 Sekunden nach Anfang der Injektion, und die Zeitpunkte werden ebenfalls mittels eines Elektromagnets an dem Kymographion markiert. An dem Kymographion werden ebenfalls, wie früher erwähnt, die Injektionsgeschwindigkeit und ferner der Blutdruck aufgezeichnet. Über die Blutproben wird eine feuchte Glasglocke gesetzt; das Gewicht der aufgesaugten Blutmengen wird sofort mittels der Torsionswage festgestellt und die Jodmenge jeder Probe nach Buchholtz bestimmt.

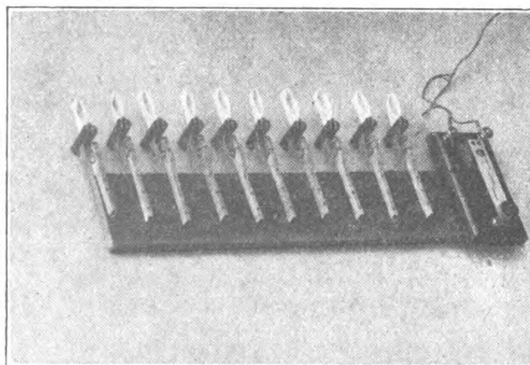


Abb. 2.

In den ersten Sekunden nach Anfang der Injektion findet sich kein Jod im Blute; die nach 3—4 Sekunden aufgesammelten Proben

enthalten geringe Mengen Jod. Auch die zur 6. Sekunde aufgesammelte Probe ist häufig zu niedrig, dagegen weisen die 7—11 Sekunden nach der Injektion aufgesammelten Proben sehr nahezu denselben prozentischen Jodgehalt, wie schon S. 196 erwähnt. Die 12 bis 13 Sekunden nach Anfang der Injektion gesammelten Proben können schon niedrigere Werte aufweisen. Bisweilen waren sie ein wenig zu hoch, was wahrscheinlich darauf beruht, daß in diesen Fällen Jodsalze durch die Koronargefässe und die Lungen wieder zum Herzen zurückgelangt sind. Ist bei früheren Bestimmungen schon Jodnatrium ins Tier injiziert worden, wird auch vor der Injektion eine Blutprobe (Vorprobe) entnommen und die tatsächliche Zunahme des prozentischen Jodgehalts der verschiedenen Blutproben aus den gefundenen Werten durch Abzug des prozentischen Jodgehalts der Vorprobe bestimmt. Als Beispiel führen wir sämtliche Bestimmungen eines Versuches an.

Tabelle 1.

Prozentische Jodbestimmung der Blutproben des Versuchs 13. Die Zeitpunkte sind nach Anfang der Injektion angegeben. Die Injektion dauerte 10 Sekunden.

	Messung Nr.				
	1	2	3	4	5
Vorprobe . .	—	0,0093	0,0165	0,0189	0,0205
4—5 Sekunden	0,0297	0,0226	0,0282	0,0268	0,0449
6—7 »	0,0750	0,0761	0,0691	0,0575	0,0650
8—9 »	0,0907	0,0863	0,0765	0,0762	0,0726
10—11 »	0,0926	0,0881	0,0744	0,0741	0,0748
12—13 »	0,1064	0,0899	0,0509	0,0771	0,0739
14—15 »	0,0822	—	—	—	—

Man sieht, daß die zur 8. und 10. Sekunde aufgesammelten Proben sehr nahezu denselben prozentischen Jodgehalt aufweisen, und das Mittel dieser beiden Bestimmungen ist deshalb der Berechnung zugrunde gelegt. Bei den übrigen Versuchen war die Übereinstimmung eine ähnliche.

Die Berechnung des Minutenvolums ist hiernach sehr einfach: Werden in einer Sekunde V ccm Natriumjodidlösung mit p % Jod injiziert, und werden, nachdem der Jodgehalt des arteriellen Blutes konstant geworden ist, in einer Sekunde X g Blut mit q % Jod aus dem Herzen entleert, so haben wir

$$V \cdot \frac{p}{100} = X \cdot \frac{q}{100} \quad \text{oder} \quad X = \frac{V \cdot p}{q}.$$

Wird das spezifische Gewicht des Blutes zu 1,06 gesetzt, ist hiernach die pro Minute aus dem Herzen entleerte Blutmenge, das

$$\text{Minutenvolum} = \frac{V \cdot p \cdot 60}{q \cdot 1{,}06}.$$

Wir meinen nach der Übereinstimmung, die sich, wie oben erwähnt, zwischen dem prozentischen Jodgehalt der 7—11 Sekunden nach Anfang der Injektion entleerten Blutproben ergibt, daß das Prinzip, worauf die Methode sich stützt, zuverlässig ist. Daß die Einführung eines Katheters ins linke Herz die Herzarbeit beeinflussen sollte, ist nicht wahrscheinlich, und dagegen spricht auch, daß die Blutdruckkurve bei vorsichtiger Einführung des Katheters ganz unverändert bleibt. Daß die Injektion der kleinen Flüssigkeitsmengen — 10—15 ccm im Laufe von 10 Sekunden an etwa 20 kg wiegenden Hunden — ins linke Herz bei gleichzeitiger Entleerung einer ähnlichen Blutmenge aus dem arteriellen System das Minutenvolum beeinträchtigen sollte, ist nicht anzunehmen.

Um eine Vorstellung von der Genauigkeit zu erhalten, mit der die Methode arbeitet, machten wir in drei von den Versuchen zwei Normalbestimmungen kurze Zeit nacheinander. Zwar hat man keine Sicherheit dafür, daß das Minutenvolum zu den beiden Zeitpunkten absolut dasselbe ist, aber bei der tiefen Betäubung des Tieres ist anzunehmen, daß der Unterschied sehr klein sein wird. Die Tabelle enthält die betreffenden Doppeltbestimmungen.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm
5	$3^h\,20'$	228	160
	$3^h\,40'$	209	137
12	$2^h\,20'$	153	136
	$2^h\,30'$	161	128
4	$4^h\,16'$	176	138
	$3^h\,27'$	179	147

In Versuch 5 besteht zwischen den beiden Bestimmungen ein Unterschied von etwa 9%. Die Versuche 12 und 4 weisen eine sehr gute Übereinstimmung der beiden Bestimmungen auf. Es geht aus diesen Doppeltbestimmungen hervor, daß die Methode mit einem verhältnismäßig kleinen Fehler arbeitet. Hierfür sprechen auch die Messungen nach kleinen und mittleren Coffeingaben, nach welchen das Minutenvolum fast unverändert bleibt.

Als Injektionsflüssigkeit wurden Jodnatriumlösungen von 1,8 bis 2,8 % benutzt. Die Injektion geschah mit einer Geschwindigkeit von 1—1,5 ccm pro Sekunde. Als Coffeinpräparat wurde Coffeinum-Natrium salicylicum in 5 %iger Lösung benutzt, und zwar in die V. jugularis injiziert mittels einer Prytzschen Pumpe, die mit der Hand getrieben wurde. Die Injektion wurde immer sehr langsam ausgeführt und der Blutdruck während der Injektion fortwährend beobachtet. Zeigten sich Veränderungen des Blutdruckes, begann derselbe zu sinken oder zu steigen, wurde sofort langsamer injiziert. So konnte, wenn es sich um Injektion großer Coffeingaben (1 g oder mehr) handelte, besonders wenn das Tier schon vor der betreffenden Injektion große Coffeingaben erhalten hatte, die Injektion 10 bis 15 Minuten dauern, aber man vermied auf diese Weise jede akute Coffeinwirkung auf das Herz, und es gelang, den Blutdruck während der Injektion fast unverändert zu halten.

Da wir uns die Aufgabe gestellt hatten, die bleibenden Wirkungen des Coffeins auf den Kreislauf zu studieren, nicht die sich unmittelbar nach der Injektion einstellenden, wurde das Minutenvolum nie sofort nach Beendigung der Injektion, sondern meistens 10—15 Minuten nach diesem Zeitpunkte gemessen.

Wir teilen hiernach ein Protokoll über die Versuche mit. In den Tabellen ist das Minutenvolum überall pro Kilogramm angegeben. Außer dem Blutdruck ist auch die Pulsfrequenz pro Minute angegeben. Die Versuche fallen in drei Abteilungen: Versuche, bei denen kein Coffein injiziert wurde und Coffeinversuche an kurarisierten und an nicht kurarisierten Tieren. Bei den Kurareversuchen wurde reines Kurarin verwendet.

Versuchsprotokoll.

Versuche ohne Coffeininjektion.

Versuch 1.

Hund von 22,5 kg Gewicht. 10 cg Morphin und 10 g Urethan subkutan.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung	$4^h\,2'$	140	180	100
Vagotomie	$4^h\,5'$	—	—	—
2. Messung	$4^h\,13'$	138	187	160

Versuch 2.

Hund von 29 kg Gewicht. 10 cg Morphin und 10 g Urethan. Vagotomie. Messung: Minutenvolum pro Kilogramm 187 ccm, Blutdruck 142 mm, Frequenz 176.

Versuch 3.

Hund von 10,5 kg Gewicht. 3 cg Morphin und 3,5 g Urethan. Vagotomie. Messung: Minutenvolum pro Kilogramm 144 ccm, Blutdruck 147 mm, Frequenz 192.

Versuch 4.

Hund von 32,7 kg Gewicht. 18 cg Morphin und 18 g Urethan.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung	4 h 16′	176	133	81
2. »	4 h 27′	179	147	81
Vagotomia duplex	4 h 31′	—	—	—
3. Messung	4 h 42′	192	161	186

Coffeinversuche.

A. Kurareversuche.

Versuch 5.

Hund von 32,5 kg Gewicht. 16 cg Morphin, Äther während der Operation. Vagotomia duplex. Kurare. Künstliche Respiration.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung . . .	3 h 20′	228	160	240
2. » . . .	3 h 40′	209	137	255
50 cg Coffein. .	3 h 50′—3 h 55′	—	—	—
3. Messung. . .	4 h 19′	206	97	255
4 cg Helleborein	4 h 22′	—	—	—
4. Messung. . .	4 h 32′	204	115	261

Versuch 6.

Hund von 11,2 kg Gewicht. 4 cg Morphin und 7 g Urethan.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung	3 h 40′	163	154	111
Vagotomia duplex.	3 h 42′	—	—	—
Kurare. Künstliche Respiration . . .	3 h 45′	—	—	—
2. Messung	4 h 30′	173	129	172
15 cg Coffein . . .	4 h 31′—4 h 35′	—	—	—
3. Messung	4 h 45′	169	140	208
75 cg Coffein . . .	4 h 46′—4 h 58′	—	—	—
4. Messung	5 h 08′	137	109	234
Künstliche Respiration verstärkt . .	5 h 14′	—	—	—
5. Messung	5 h 27′	89	55	246

Als das Tier kurarisiert und die künstliche Respiration eingeleitet wurde, stieg der Blutdruck bis auf 190 mm, ging hiernach langsam bis zu 31 mm hinunter. Es wurde jetzt die in die Lungen eingeblasene Luftmenge vermindert, und der Blutdruck stieg nun etwa 20 mm. Es wurde dann eine Adrenalininjektion gemacht; der Blutdruck stieg bis auf etwa 170 mm und hielt sich hiernach auf 130—140 mm. Nach der vierten Messung wurde die eingeblasene Luftmenge auf die ursprüngliche Größe eingestellt, und der Blutdruck fiel langsam bis auf etwa 55 mm.

Versuch 7.

Hund von 9,1 kg Gewicht. 4 cg Morphin und 4,5 g Urethan.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung	$3^h\,33'$	169	143	132
Vagotomia duplex.	$3^h\,35'$	—	—	—
2. Messung	$3^h\,45'$	164	159	200
Kurare. Künstliche Respiration . . .	$4^h\,02'$	—	—	—
3. Messung	$4^h\,21'$	127	139	188
14 cg Coffein . . .	$4^h\,30'$—$4^h\,35'$	—	—	—
4. Messung	$4^h\,57'$	137	163	212
40 cg Coffein . . .	$5^h\,00'$—$5^h\,08'$	—	—	—
5. Messung	$5^h\,20'$	140	148	237

Versuch 8.

Hund von 26,5 kg Gewicht. 9 cg Morphin und 13 g Urethan. Vagotomia duplex. Kurare. Künstliche Respiration.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung	$4^h\,25'$	143	140	170
Schwächere künstliche Respiration	$4^h\,32'$	—	—	—
2. Messung	$4^h\,38'$	173	167	192
55 cg Coffein . . .	$4^h\,40'$—$4^h\,45'$	—	—	—
3. Messung	$4^h\,59'$	165	172	220
2,5 g Coffein . . .	$5^h\,01'$—$5^h\,10'$	—	—	—
4. Messung	$5^h\,25'$	175	173	276
2,5 g Coffein . . .	$5^h\,27'$—$5^h\,39'$	—	—	—
5. Messung	$5^h\,53'$	129	109	290

Bei der ersten Messung wurde bei jedem Pumpenschlag eine Luftmenge von 300 ccm in die Lungen hineingetrieben. Das arterielle Blut war dunkel. Es wurde nun die eingeblasene Luftmenge von 300 ccm

bis auf 200 ccm per Pumpenschlag herabgesetzt, wonach das arterielle Blut hell wurde. Die künstliche Respiration blieb hiernach während der folgenden Messungen unverändert.

B. Versuche an nicht kurarisierten Tieren.

Versuch 9.

Hund von 25 kg Gewicht. 10 cg Morphin und 10 g Urethan. Vagotomia duplex.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung .	$3^h\,42'$	102	134	216
50 cg Coffein	$3^h\,57'$—$4^h\,07'$	—	—	—
2. Messung .	$4^h\,18'$	117	134	236

Versuch 10.

Hund von 25 kg Gewicht. 12 cg Morphin und 14 g Urethan. Vagotomia duplex.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung .	$3^h\,50'$	234	151	180
50 cg Coffein	$3^h\,54'$—$4^h\,00'$	—	—	—
2. Messung .	$4^h\,07'$	196	139	208
50 cg Coffein	$4^h\,09'$—$4^h\,13'$	—	—	—
3. Messung .	$4^h\,19'$	228	137	204
1,5 g Coffein.	$4^h\,22'$—$4^h\,28'$	—	—	—
4. Messung .	$4^h\,34'$	196	131	268
1,5 g Coffein.	$4^h\,38'$—$4^h\,54'$	—	—	—
5. Messung .	$5^h\,02'$	188	117	300

Versuch 11.

Hund von 17,5 kg Gewicht. 9 cg Morphin und 8 g Urethan.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung . . .	$3^h\,42'$	159	140	124
Vagatomia duplex	$3^h\,45'$	—	—	—
2. Messung . . .	$4^h\,19'$	140	136	165
50 cg Coffein . .	$4^h\,20'$—$4^h\,25'$	—	—	—
3. Messung . . .	$4^h\,36'$	127	125	180
60 cg Coffein . .	$4^h\,38'$—$4^h\,44'$	—	—	—
4. Messung . . .	$4^h\,53'$	143	113	219

Versuch 12.

Hund von 13 kg Gewicht. 4,25 cg Morphin und 4 g Urethan. Vagotomia duplex.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung .	2^h 20′	153	136	147
2. » .	2^h 30′	161	128	152
20 cg Coffein	2^h 32′—2^h 38,	—	—	—
3. Messung .	2^h 48′	197	138	164
50 cg Coffein	2^h 51′—2^h 58′	—	—	—
4. Messung .	3^h 12′	161	135	180

Versuch 13.

Hund von 19,8 kg Gewicht. 6,6 cg Morphin und 7 g Urethan.

	Zeit	Minutenvolum pro kg in ccm	Blutdruck in mm	Frequenz
1. Messung . . .	3^h 54′	114	164	72
Vagotomia duplex	3^h 55′	—	—	—
2. Messung . . .	4^h 06′	134	182	188
40 cg Coffein . .	4^h 11′—4^h 15′	—	—	—
3. Messung . . .	4^h 25′	179	176	200
60 cg Coffein . .	4^h 26′—4^h 32′	—	—	—
4. Messung . . .	4^h 40′	184	165	216
80 cg Coffein . .	4^h 41′—4^h 54′	—	—	—
5. Messung . . .	5^h 20′	194	120	244

Bei diesem Versuche war die Narkose nur eine oberflächliche. Während der Operation war der Hund etwas erregt, aber bei der ersten Messung ruhig; nach der ersten Coffeininjektion wurde er aber sehr unruhig, die Atmung wurde sehr beschleunigt, und die Erregung und Unruhe stieg bei den folgenden Coffeininjektionen, so daß der Hund sich nach der letzten vom Haupthalter losriß. Nachdem der Hund wieder angebunden worden war, wurde etwa 20 Minuten vor der letzten Messung gewartet; das Tier war aber fortwährend sehr unruhig.

Bei vier von den Versuchen wurde nicht Coffein injiziert, und es wurden bei jedem Coffeinversuch erst eine oder mehrere Messungen des Normalwertes des Minutenvolums ausgeführt. Betrachten wir zuerst diese an narkotisierten Hunden angestellten Normalbestimmungen, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind. Außer dem Minutenvolum sind in der Tabelle auch Blutdruck und Pulsfrequenz pro Minute angeführt. Die Messungen sind teils bei unverletzten Vagis, teils nach Vagotomie ausgeführt. In einem besonderen Abschnitt finden sich die an kurarisierten Tieren angestellten Versuche.

Tabelle 3.

Normalversuche.

Versuch Nr.	Minutenvolum pro kg in ccm Vagus unverletzt	Minutenvolum pro kg in ccm Vagotomie	Blutdruck in mm	Frequenz pro Minute	
1	140	—	180	100	
	—	138	187	160	
2	—	187	142	176	
3	—	144	147	192	
4	176	—	138	81	
	179	—	147	81	
	—	192	161	186	
6	163	—	154	111	
7	169	—	143	132	
	—	164	159	200	
9	—	102	134	216	
10	—	234	151	180	
11	159	—	140	124	
	—	140	136	165	
12	—	153	136	147	
	—	161	128	152	
13	114	—	164	72	
	—	134	182	188	
5	—	228	160	240	Kurare
	—	209	137	255	
6	—	173	129	172	
7	—	127	139	188	
8	—	173	167	192	

Betrachten wir zuerst die an nicht kurarisierten Tieren angestellten Normalversuche. Bei Tieren mit unverletztem Vagus schwankt das Minutenvolum pro Kilogramm von 179—114 ccm; das Mittel sämtlicher Bestimmungen ist 157 ccm. Bei den vagotomierten Tieren schwankt das Minutenvolum von 234—102 ccm; das Mittel sämtlicher Bestimmungen ist 159 ccm. Die Vagotomie und die darauf eintretende Frequenzsteigerung scheint hiernach das Minutenvolum kaum zu beeinflussen. Dies zeigt sich noch deutlicher in den fünf Versuchen, in welchen die Messung zuerst bei unverletztem Vagus, dann nach Vagotomie angestellt wurde. In Versuch 11 wird das Minutenvolum pro Kilogramm nach Vagotomie 19 ccm kleiner, in den Versuchen 14 und 13 bzw. 13 und 20 ccm höher und bleibt in den Versuchen 1 und 7 beinahe unverändert. Die Schwankungen sind klein und gehen in beiden Richtungen, so daß man annehmen muß, daß die nach Vagotomie

eintretende Steigerung der Pulsfrequenz keinen hervortretenden oder konstanten Einfluß auf das Minutenvolum hat.

Die Versuche zeigen in Übereinstimmung mit den vorliegenden Untersuchungen an Menschen, daß das Minutenvolum pro Kilogramm bei verschiedenen Individuen sehr erheblich variieren kann. Das Gewicht der Versuchstiere schwankte von 9,1 bis 32,7 kg. Es findet sich indessen in unseren Versuchen kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen dem Gewicht und dem Minutenvolum.

Bei den Versuchen an kurarisierten Tieren schwankt das Minutenvolum pro Kilogramm von 228—127 ccm; das Mittel liegt ein bißchen höher als bei den nicht kurarisierten Tieren. In zwei von den Versuchen wurden zuerst Normalbestimmungen ausgeführt, in Versuch 7 fiel nach der Kurarisierung das Minutenvolum um 37 ccm, in Versuch 6 stieg es um 10 ccm. Es ist nach den gefundenen Zahlen nicht wahrscheinlich, daß das Minutenvolum durch die Kurarisierung wesentlich geändert wird. Dies stimmt gut zu der Angabe von Tangel und Verzár[1]), daß an Hunden der respiratorische Stoffwechsel durch Kurarisierung nicht geändert wird. Es ist jedoch zu bemerken, daß das Minutenvolum, wenn bei der künstlichen Respiration ein zu hoher Überdruck verwendet wird, sinkt, wie es die beiden ersten Messungen in Versuch 8 (siehe das Protokoll) zeigen. Bei der ersten Messung wurde bei ziemlich hohem Druck eine recht große Luftmenge in die Lungen eingeblasen; das Minutenvolum war 143 ccm und stieg bei der zweiten Messung, nachdem der Inspirationsdruck herabgesetzt war, auf 173 ccm. Ähnliche Verhältnisse weist Versuch 6 auf. Als hier die künstliche Atmung nach der vierten Messung sehr verstärkt wurde, sank das Minutenvolum von 137—89 ccm.

Es finden sich nur wenige Bestimmungen der Größe des Minutenvolums bei Hunden oder Tieren ähnlicher Größe. Die älteren Untersuchungen an Hunden von Stolnikow[2]) und Zuntz[3]) sind mit Methoden angestellt, die man jetzt kaum als zuverlässig betrachten wird. Und bei den schon erwähnten Untersuchungen von Stewart schwanken die bei demselben Tiere unmittelbar nacheinander ausgeführten Bestimmungen so weit voneinander, daß es sehr fraglich ist, ob man aus derartigen Einzelbestimmungen ein einigermaßen richtiges Mittel erhalten kann. Aus der Arbeit von Gréhant und

1) F. Tangel und F. Verzár, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 92, 8. 318.

2) Stolnikow, Archiv f. Physiol. 1886, S. 1.

3) N. Zuntz, Archiv f. d. gesamte Physiologie 1894, Bd. 55, S. 521.

Quinquaud[1]) läßt sich das Minutenvolum in den verschiedenen Versuchen nicht genau berechnen, die Werte scheinen aber mit den unsrigen recht gut übereinzustimmen. Neuerdings haben Barcroft, Boycott, Dunn und Peters[2]) das Minutenvolum bei Ziegen (Gewicht 14—38,6 kg) gemessen, indem sie durch Herzpunktur Blutproben vom rechten und linken Herzen entnahmen und gleichzeitig den respiratorischen Stoffwechsel bestimmten. Aus 21 Bestimmungen fanden sie als Mittel des Minutenvolums pro Kilogramm 133 ccm; die Einzelbestimmungen schwankten von 220—92 ccm, eine einzige ergab den sehr kleinen Wert von 55 ccm. Diese an Ziegen gefundenen Werte stimmen mit von uns an Hunden etwa desselben Gewichts gefundenen recht gut überein.

Die bisher besprochenen Versuche wurden zum größten Teil als Normalversuche in Verbindung mit den jetzt zu besprechenden Untersuchungen über die Wirkung des Coffeins auf das Minutenvolum angestellt. Nachdem unter den gegebenen Bedingungen eine Normalbestimmung des Minutenvolums ausgeführt worden war, wurde zu wiederholten Malen Coffein injiziert und das Minutenvolum nach jeder Injektion bestimmt — meistens etwa 10 Minuten nach Beendigung der Injektion. Das Ergebnis derartiger Untersuchungen wird indessen nicht ausschließlich von der direkten Wirkung des Coffeins auf die Zirkulationsorgane abhängig sein. In angemessenen Gaben wird das Coffein eine Steigerung der Atmungsfrequenz und heftige Unruhe und Muskelzittern hervorrufen, und es kann eine durch Reizung des Zentralnervensystems bedingte tonische Starre der Muskulatur oder ein Tetanus auftreten, und alle diese Momente werden dazu beitragen, eine Vergrößerung des Minutenvolums hervorzurufen. Bei tief narkotisierten Tieren werden diese Erscheinungen meistens nicht zu beobachten sein, oder sie treten nur andeutungsweise auf. Ist die Narkose dagegen weniger tief, kann das Coffein mehr oder weniger hervortretende Erregungserscheinungen hervorrufen, wie dies besonders deutlich in Versuch 13 hervortritt. Die genannten Erscheinungen sind durch Kurarisierung völlig zu vermeiden, und man muß deshalb auf die Kurareversuche ein besonderes Gewicht legen. Wir haben vier Versuche an kurarisierten Tieren angestellt, die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

1) Gréhant et Quinquaud, Comptes rendus de la Soc. biol. 1886, S. 159.
2) Barcroft, Boycott, Dunn and Peters, Quarterly Journal of Medicine 1919, Bd. 13, S. 35.

Tabelle 4.

Kurarisierte Tiere.

Versuch 5		Versuch 6		Versuch 7		Versuch 8	
Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm	Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm	Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm	Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm
0	228	0	173	0	127	0	173
0	209	1,4	169	1,5	137	2	165
1,5	206	7	137	6	140	12	175
—	—	—	—	—	—	21	129

Die Versuche zeigen, daß kleine Coffeindosen bis 2 cg pro Kilogramm ohne Wirkung auf das Minutenvolum sind, die Steigung in Versuch 7 liegt sicher innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler. In Versuch 7 und 8 waren mittelgroße Gaben, 6 cg und 12 cg, pro Kilogramm ohne Wirkung, in Versuch 6 bewirkten 7 cg eine Verminderung des Minutenvolums, die etwa 20 % des normalen Wertes beträgt. Dieser Versuch ist von allen Versuchen sowohl an kurarisierten als an nicht kurarisierten Tieren der einzige, bei dem eine derartige Coffeingabe eine ausgesprochene Verminderung des Minutenvolums hervorrief. Dieser Versuch ist auch der einzige, bei dem nach der Operation und Kurarisierung ein tiefer, anhaltender Blutdrucksfall eintrat, der erst nach Injektion von Adrenalin schwand, worauf die Messungen ausgeführt wurden, und es ist deshalb nicht erstaunlich, daß gerade dieses Tier sich etwas weniger widerstandsfähig gegenüber Coffein zeigte. In Versuch 8 war nach der letzten Injektion im ganzen die mächtige Gabe von 21 cg Coffein pro Kilogramm injiziert worden. Das Minutenvolum sinkt hiernach um 44 ccm (etwa 25 % des normalen Wertes), jedoch nicht unter den bei anderen Tieren gefundenen normalen Wert hinab.

Mit nicht kurarisierten Tieren wurden fünf Versuche angestellt. Bei den Versuchen 9—12 zeigten die Tiere nach den Coffeininjektionen keine auffallende Unruhe, in Versuch 13 trat aber nach Coffein große Unruhe und starke Erregung ein. In Tabelle 5 ist das Resultat derjenigen Versuche angegeben, bei denen die tief narkotisierten Tiere nach Coffein keine wahrnehmbare Erregung zeigten.

Nach Injektion von Coffeinmengen bis 2,9 cg pro Kilogramm ist das Minutenvolum pro Kilogramm in Versuch 9 und 12 um 15 bzw. 36 ccm gestiegen, in Versuch 11 und 10 um ungefähr dieselben Werte, 16 bzw. 38 ccm, gefallen. Eine deutliche Wirkung kleiner Coffein-

Tabelle 5.

Nicht kurarisierte Tiere.

Versuch 9		Versuch 10		Versuch 11		Versuch 12	
Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm	Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm	Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm	Coffein pro kg in cg	Minutenvolum pro kg in ccm
0	102	0	234	0	140	0	153
2	117	2	196	2,9	127	0	161
—	—	4	228	6,3	143	1,6	197
—	—	10	196	—	—	5,6	161
—	—	16	188	—	—	—	—

mengen ist also auch hier nicht vorhanden. Noch klarer liegen die Verhältnisse nach Coffeingaben von 4—6,3 cg pro Kilogramm (Versuch 10, 11, 12). Das Minutenvolum zeigt nach diesen Gaben sehr nahezu dieselbe Größe wie bei den Normalbestimmungen. Nach 10 cg (Versuch 10) hat das Minutenvolum dieselbe Größe wie nach 2 cg, und es wird selbst nach 16 cg Coffein pro Kilogramm nur wenig geändert. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist im ganzen dasselbe wie das Ergebnis der Kurareversuche.

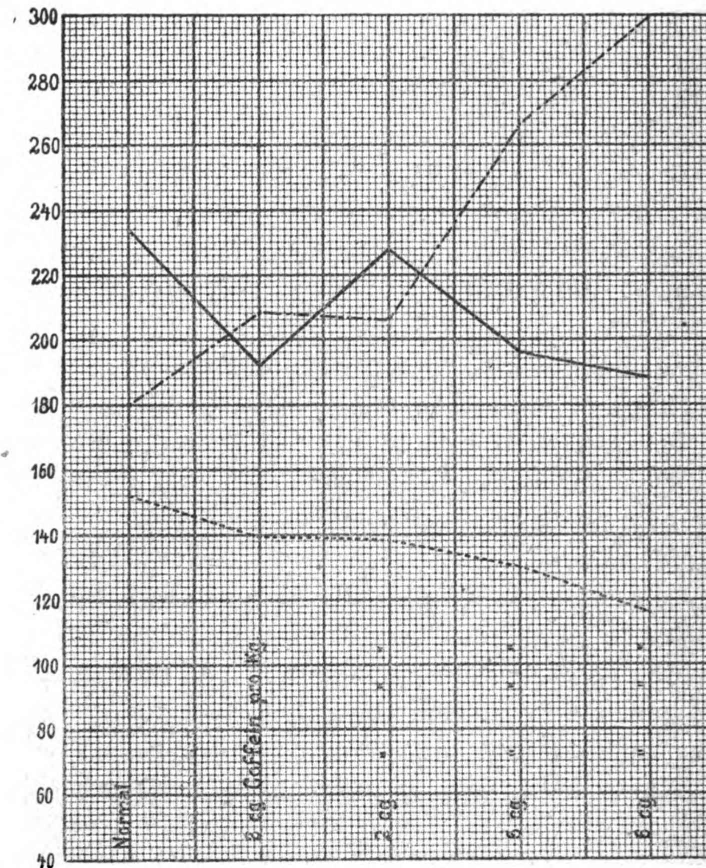
Umstehende Kurve 1 gibt eine graphische Darstellung von Versuch 10. Man sieht, daß während des Versuches die Werte des Minutenvolums um einen mittleren Wert schwanken. Die Pulsfrequenz wird durch jede Injektion gesteigert, der Blutdruck ist während des ganzen Versuches in langsamem Fallen begriffen.

Ein ganz anderes Bild bietet Versuch 13 (siehe die Protokolle S. 206) dar. Kurve 2 gibt eine graphische Darstellung vom Verlaufe dieses Versuches.

Nach der Vagotomie wächst das Minutenvolum von 114 bis auf 134 ccm pro Kilogramm. Das Tier war bei der ersten Messung ruhig, etwas weniger ruhig nach der Vagotomie, zeigte aber schon nach der ersten Coffeininjektion starke Erregung und starke motorische Unruhe, und das Minutenvolum stieg bis auf 179 ccm. Bei den folgenden Coffeininjektionen steigerte sich der Erregungszustand noch weiter und erreichte nach der letzten Coffeininjektion einen solchen Grad, daß sich das Tier vom Tisch losriß und mit großer Mühe wieder angebunden werden mußte. Das Minutenvolum wird durch jede Coffeininjektion gesteigert.

Betrachten wir die Kurareversuche und die Versuche, bei denen die Narkose tief war und die Coffeininjektionen keine Unruhe be-

wirkten, zusammengefaßt, so zeigt es sich, daß Coffein bis sogar recht große Gaben, wie 12 cg pro Kilogramm, keine deutliche konstante Veränderung des Minutenvolums hervorrief; dies blieb anscheinend unbeeinflußt (nur Versuch 7, bei dem das Minutenvolum nach 7 cg Coffein pro Kilogramm vermindert wurde, bildet, wie erwähnt, eine Ausnahme). Selbst sehr große Coffeingaben, wie 21 cg

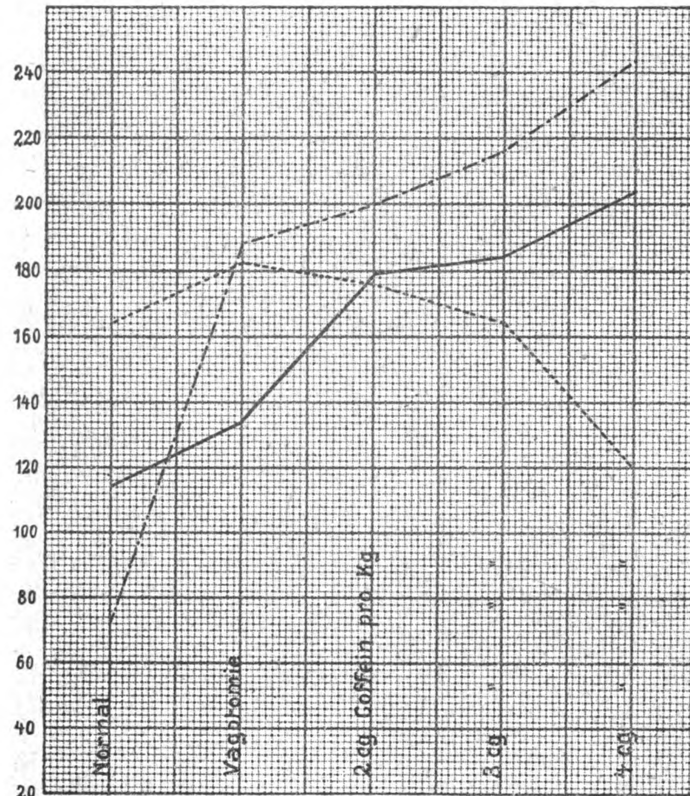


Kurve 1. **Versuch 10.** —— = Minutenvolum pro kg in ccm. ······ = Blutdruck in mm Hg. —·— = Pulsfrequenz pro Minute.

pro Kilogramm, bewirkten keine hochgradige Veränderung des Minutenvolums.

Bei Tieren im Ruhezustand, bei denen die erregende Wirkung des Coffeins auf das Zentralnervensystem sich wegen tiefer Narkose nicht oder nur wenig geltend machen konnte, bewirkte dieser Stoff also sogar in ziemlich großen Gaben keine Veränderung des Minutenvolums. Wenn das Coffein in Versuch 13 eine bedeutende Vergrößerung des Minuten-

volums hervorruft, ist dies in der Weise zu erklären, daß das Tier bei diesem Versuch nicht tief narkotisiert war und das Coffein deshalb eine starke Erregung des Zentralnervensystems bewirkte, wodurch Tremor, starke motorische Unruhe, tonische Muskelstarre und beschleunigte Atmung hervorgerufen wurden, alles Faktoren, die bekanntlich eine Vergrößerung des Minutenvolums bewirken.



Kurve 2. Versuch 13. —— = Minutenvolum pro kg in ccm. ····· = Blutdruck in mm Hg. —·— = Pulsfrequenz pro Minute.

Die Pulsfrequenz der vagotomierten Tiere wurde in allen Fällen durch Coffein gesteigert, und jede folgende Coffeininjektion rief fast immer eine weitere Steigerung der Frequenz hervor, ebenso wie Bock[1]) dies schon bei Kaninchen gezeigt hat.

Die Coffeininjektionen wurden immer sehr langsam ausgeführt, so daß während der Injektion weder eine Steigerung noch ein Herabfall des Blutdruckes eintrat. Wie die Versuche zeigen, war der Blutdruck bei der Messung, 10—15 Minuten nach Beendigung der

1) J. Bock, Dieses Archiv 1900, Bd. 43, S. 367.

Injektion, meistens nur wenig geändert, in einigen Fällen sah man eine kleine Steigerung, in anderen einen kleinen Herabfall. Nur nach sehr großen Coffeingaben wird ein beträchtliches Sinken des Blutdruckes beobachtet. Da also bei kleinen und mittleren Coffeingaben sowohl das Minutenvolum als der Blutdruck unbeeinflußt blieb, war die Arbeit des Herzens unter diesen Umständen unverändert.

Untersuchungen, die zur Beurteilung der Wirkung des Coffeins auf das Minutenvolum dienen können, liegen, wie zu Anfang dieser Abhandlung erwähnt, nur in sehr beschränktem Maße vor. Die einzigen direkten Messungen sind die Untersuchungen an Menschen von Means und Newburgh, von denen nach kleinen Coffeingaben in drei von vier Versuchen eine Vergrößerung des Minutenvolums gefunden wurde. Wir können aber aus den früher erwähnten Gründen diese Untersuchungen nicht als beweisend betrachten. Verschiedene an Menschen nach Einnahme großer Coffeingaben beobachtete Erscheinungen, wie Herzklopfen, Verstärkung des Spitzenstoßes u. a. m., sind gelegentlich mit der Annahme einer stimulierenden Wirkung des Coffeins auf das normale Herz in Verbindung gesetzt worden, sind aber nach unseren Versuchen wahrscheinlich der Wirkung des Coffeins auf das Zentralnervensystem zuzuschreiben. Hierfür spricht auch, daß derartige Erscheinungen nicht beobachtet wurden nach großen Gaben von Theobromin, dessen Herzwirkungen nach den vorliegenden Untersuchungen sowohl quantitativ als qualitativ ganz dieselben wie die des Coffeins zu sein scheinen.

Der Umstand, daß selbst nach recht großen Coffeingaben das Minutenvolum im Ruhezustand unverändert gefunden wird, berechtigt jedoch nicht zu dem Schlusse, daß derartige Coffeingaben ohne Einfluß auf das Herz sind. Nach den Untersuchungen von Bock[1]) an isolierten, gegen einen konstanten Widerstand und bei konstantem Venendruck arbeitenden Herzen, rufen unter diesen Bedingungen sehr kleine Coffeingaben häufig eine wahrscheinlich durch die Frequenzsteigerung bedingte kleine Steigerung des Minutenvolums hervor, wird aber die Coffeingabe unerheblich gesteigert, so wird das Minutenvolum herabgesetzt, und diese Wirkung wird bei steigenden Coffeingaben eine sehr stark hervortretende. Es ist nach diesen Untersuchungen nicht unwahrscheinlich, daß auch bei Tieren mit normalem Kreislauf schon mittlere Coffeingaben die Leistungsfähigkeit des Herzens beeinflussen, daß aber das Minutenvolum im Ruhezustand dennoch durch kompen-

1) a. a. O.

satorische Regulation auf seine normale Größe eingestellt wird, ebenso wie das Herz bei Bewegung oder Arbeit durch regulatorische Mechanismen auf ein vergrößertes Minutenvolum eingestellt wird.

Hiermit steht die Frage in naher Verbindung, ob die Variationsbreite des Minutenvolums, d. h. die Differenz der Werte des Minutenvolums bei möglichst starker Arbeit und im Ruhezustand durch Coffein beeinflußt wird. Es ist nach dem obenstehenden wohl am wahrscheinlichsten, daß die genannte Variationsbreite bei kleinen Coffeingaben ziemlich unverändert bleibt, nach größeren stark herabgesetzt wird, aber direkte Untersuchungen über diese Frage liegen nicht vor. Doch fanden Means und Newburgh an Menschen nach sehr kleinen Coffeingaben (0,4—0,5 cg pro Kilogramm), daß das Minutenvolum bei Arbeit durch Coffein unverändert blieb, und unser Versuch 13 zeigt, daß das Minutenvolum selbst nach recht großen Coffeingaben (9 cg pro Kilogramm) durch starke motorische Unruhe nicht unerheblich gesteigert werden kann.

X.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Wärmeregulation und Eiweißumsatz.

Von

Hermann Freund.

(Mit 5 Tabellen im Text.)

Eine zentralnervöse Einwirkung auf den Stoffwechsel ist durch die Tatsache der chemischen Wärmeregulation bewiesen. Über ihren Mechanismus wissen wir nur wenig; und dieses wenige hat überdies vorwiegend negativen, ausschließenden Charakter. Man nahm früher — und tut es z. T. wohl auch jetzt noch — an, daß die Muskulatur, als die Hauptbildungsstätte der tierischen Wärme, auf dem Wege der motorischen Innervation auch das ausschließliche Erfolgsorgan für die chemische Wärmeregulation sei; diese Annahme ist widerlegt durch die Feststellung, daß Kurarisierung den Stoffwechsel nicht herabsetzt (Franck und Voit, Tangl), und daß bei voll kurarisierten Tieren das Regulationsvermögen in gewissen Grenzen (Freund und Schlagintweit[1])) und die Fieberfähigkeit (Sinelnikow, Verzar, Freund und Schlagintweit) erhalten bleiben. Die intakte motorische Muskelinnervation ist demnach wohl zur vollen normalen Wärmetüchtigkeit notwendig, aber die Regulation ist auch ohne sie möglich. Eine praktisch vollständige Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation, bei der die Tiere nur bei einer ganz bestimmten Gradzahl der Außentemperatur bei normaler Körperwärme gehalten werden können und darüber oder darunter überhitzt oder unterkühlt sind, und die damit verbundene Unfähigkeit aseptisches oder infektiöses Fieber zu bekommen, kann bei Hunden und Kaninchen durch eine Durchschneidung des Rückenmarks oberhalb des Dorsalmarks er-

---

1) Literatur bei Freund und Schlagintweit, Dieses Archiv 1914, Bd. 77, S. 258.

zielt werden; liegt dagegen die Durchschneidungsstelle beim Kaninchen im zweiten Dorsalsegment (bei Hunden vielleicht noch höher), so können die Tiere noch regulieren und auch noch fiebern. Die für die chemische Regulation in Betracht kommenden Bahnen verlassen also vermutlich in den untersten Zervikalwurzeln das Halsmark[1]). Wohin diese Bahnen führen, ist noch unsicher; manches spricht dafür, daß sie, wenigstens zum Teil über die Ggl. stellata gehen und von dort vielleicht zur Schilddrüse, durch deren Vermittlung dann bei den bekannten Wechselbeziehungen der endokrinen Drüsen der ganze Apparat der inneren Sekretion in den Dienst der chemischen Regulation gestellt werden könnte. Doch bedarf die Rolle, die nach den Untersuchungen Mannsfelds[2]) und Adlers[3]) die Schilddrüse bei Wärmeregulation und Fieber spielt, noch weiterer Untersuchungen. Es muß aber auch damit gerechnet werden, daß die Nervenbahnen die vom Wärmezentrum kommenden Impulse unmittelbar zu den großen Unterleibsdrüsen, vor allem zur Leber, leiten. Hier ist zunächst wieder die negative Feststellung hervorzuheben, daß die Glykogenausschüttung nicht das wesentliche Moment bei der chemischen Regulation sein kann; denn die operative Durchtrennung der Bahnen vom Zuckerzentrum zur Leber, deren Unterbrechung wir durch den negativen Ausfall des Zuckerstichs prüfen können, läßt die Wärmeregulation intakt: der Zuckerstich ist unwirksam, wenn die beiden Splanchnici oder wenn das Brustmark oberhalb des fünften Segmentes durchschnitten wird[4]); so operierte Tiere können aber noch ihre Körperwärme regulieren und noch fiebern.

Der einzige bisher positive Befund, der als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dienen kann, ist am Eiweißstoffwechsel hungernder Kaninchen und Hunde erhoben worden, die durch Durchschneidungen »poikilotherm« geworden waren[5]); bei solchen Tieren fanden sich nach Ausschaltung der Wärmeregulation regelmäßig abnorm hohe Stickstoffwerte im Urin, die bei Hunden bis zu 400% der Normalzahlen für die Tageswerte betrugen. Aus der gleichzeitigen Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels ergab sich, daß der

---

1) Freund und Straßmann, Dieses Arch. 1912, Bd. 69, S. 12 und Freund und Grafe, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 135 (Literatur).

2) Mannsfeld, Pflügers Arch. 1913, Bd. 152 und 1915, Bd. 161.

3) Adler, Dieses Arch. 1920, Bd. 86, S. 159.

4) Freund und Schlagintweit, Ebenda 1914, Bd. 76, S. 305 und Freund und Marchand, Ebenda 1913, Bd. 73, S. 276.

5) Freund und Grafe, Pflügers Arch. 1917, Bd. 168, S. 1; dort Literatur über den Kaltblüterstoffwechsel.

prozentuale Anteil der Eiweißverbrennung am Gesamtstoffwechsel von etwa 12—15 % in den normalen Hungerperioden nach Ausschaltung der Wärmeregulation auf das Doppelte bis Dreifache dieses Wertes ansteigt. Das sind Werte, die ihre Analogie im Stoffwechsel des Kaltblüters haben. So bestreiten nach Pütter Blutegel ihren Energiebedarf fast nur aus Eiweiß, Regenwürmer nach Lesser zu 80 %, Flußkrebse nach Brunow zu etwa 85 % und Karpfen nach Zuntz und Knauthe etwa zur Hälfte. Diese Befunde zwingen zu dem Schluß, daß die Durchschneidungen neben ihrer Wirkung auf die Temperaturregulierung einen bisher unbekannten nervösen Mechanismus betroffen haben, der beim Warmblüter den Eiweißstoffwechsel beeinflußt. Vorläufig kann weder über sein Zentrum noch über die Erfolgsorgane etwas gesagt werden. Leschke[1]) hat unabhängig von uns versucht durch Stiche in die Regio subthalamica von Kaninchen die N-Ausscheidung zu beeinflussen, ohne eindeutige Ergebnisse zu haben. Ferner beschreibt E. Michaelis[2]) (unter Brugsch) in der Gegend des Zuckerstichs eine Stichstelle, von der aus regelmäßig eine erhebliche Vermehrung der N-Ausscheidung, und zwar besonders des Purinstickstoffs, bewirkt werden kann; dieser »Harnsäurestich« soll auf die Leber wirken. (Das eigentliche Zentrum dürfte wohl höher zu suchen sein. Zur Lokalisation von Zentren sind wohl Reizversuche überhaupt nicht sicher verwertbar; es genügt an die 23 beschriebenen Wärmestichstellen zu erinnern.)

Jedenfalls sprechen die geschilderten Befunde an künstlich poikilothermen Tieren für eine Verknüpfung der Zentren für die Wärmeregulation mit dem hypothetischen Eiweißzentrum. Die folgenden Versuche haben die Aufgabe, diese funktionelle Zusammengehörigkeit von Veränderungen des Eiweißumsatzes und des Wärmeregulationsvermögens auf einem anderen Wege zu prüfen. Wie Gottlieb[3]) gezeigt hat, stören Antipyretika und in gleicher Weise Morphin beim Kaninchen, je nach der Dosierung die Wärmeregulation verschieden stark: Bei einer Dosis, die in ihrer Wirkung als »therapeutisch« bezeichnet werden kann, unterkühlen sich die Tiere zwar leichter als in der Norm, können sich aber bei etwas höherer Außentemperatur normal halten und regulieren gegen Überhitzung, ganz wie normale Tiere; sie sind also nicht poikilotherm. Bei größeren Dosen gelingt es jedoch die Regulation ganz auszuschalten; wie Gottlieb

1) Leschke und Schneider, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1918, Bd. 19, S. 58.

2) Edgar Michaelis, Ebenda 1913, Bd. 14, S. 255.

3) Gottlieb, Dieses Arch. 1890, Bd. 26, S. 419.

fand, liegt bei diesem schwereren Grade der Vergiftung die Außentemperatur, bei der die Tiere überhitzt werden, tiefer als beim normalen Tier. Diese Wirkung ist also dem Zustande nach der Halsmarkdurchschneidung vergleichbar; bei letzterer ist die Wärmeregulation operativ durch Abtrennung der Erfolgsorgane vom Zentrum ausgeschaltet, bei ersterer chemisch durch Vergiftung des Zentrums selbst. Wie verhält sich nun der Eiweißstoffwechsel bei Tieren nach solcher toxischer Ausschaltung der Wärmezentren?

Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt. Um eine gleichmäßige N-Ausscheidung zu bekommen, erhielten sie nach einem ersten Hungertage täglich zur gleichen Zeit nach dem Abpressen des Urins eine abgewogene Menge kondensierte Milch (etwa 15 g pro Kilo), die (nach freundlicher Mitteilung von Herrn Prof. Grafe) etwa 1,2 % N und etwa 360 Kalorien auf 100 g enthält, in täglich gleichen Mengen Ringer gelöst, körperwarm mit der Schlundsonde. Nach 3—5 Tagen wurde so die N-Ausscheidung gleichmäßig. Die Tiere waren leider nicht immer im Wassergleichgewicht; die Stickstoffwerte blieben aber trotz wechselnder Diurese fast gleich, jedenfalls gut verwertbar. Der Harn wurde mit Schwefelsäure aufgefangen und durch Auspressen der Blase abgegrenzt, gemessen, mit dem Spülwasser des Käfigs auf 200 ccm verdünnt und filtriert; Stickstoffbestimmung in 1/2 ccm nach der Folinschen Mikromethode; Titration mit n/50-Lösungen; Doppelbestimmungen.

Die Ausschaltung der Wärmeregulation gelingt am sichersten mit 1,5 g Antipyrin pro Tier (subkutan in 10 ccm Wasser und 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung), während 1,0 g die Regulation gegen Überhitzung noch nicht beeinflußt. Doch war Antipyrin für die Stickstoffwechseluntersuchungen ungeeignet, weil es 1. in großen Dosen Krämpfe macht, was unübersehbare Bedingungen schafft, und 2. der hohe N-Gehalt (0,156 g auf 1 g Antipyrin) bei einer Ausscheidungszeit von 2—3 Tagen die Beurteilung der N-Werte sehr erschwert; wenn ich 0,5—1,0 g Antipyrin trotzdem verwandte, wurde der ganze Antipyrin-N vom Versuchstage abgezogen. Dadurch werden aber die Werte am Versuchstage sicher zu niedrig und die der Nachperiode etwas zu hoch. Beim Morphium ist die Dosierung recht schwierig, weil die individuelle Empfindlichkeit sehr stark wechselt. Ich gab pro Tier als Grunddosis meist 0,05 g Morphin, das nach Gottlieb ausreicht, um die Regulation auszuschalten; nur bei einem Tiere dauerte aber die starke Wirkung mit dieser Dosis lange genug an. Einen Ausschlag am Stoffwechsel konnte ich nur erwarten, wenn es gelang, die Wirkung etwa 4—8 Stunden auf der Höhe zu halten. Deshalb mußte ich die gleiche Dosis mehrmals injizieren. Die dabei erreichten großen Morphingaben verlangsamten nur im ersten Versuche die Atmung stark (auf 12 in der Minute); auch war Kaninchen 1 zeitweise in Seitenlage; alle anderen Tiere waren aber nicht narkotisiert, nur ruhiger als sonst, sträubten sich aber beim Herausnehmen aus dem Käfig und beim Messen und bekamen dabei eine durch die Angst beschleunigte Atmung, wie normale. Ich habe den Ausweg gewählt, um die Unzuträglichkeiten zu großer Dosen beider Mittel zu vermeiden, 0,5—1,0 g Antipyrin, das an sich nicht stark

genug gewirkt hätte, mit Morphin zusammen zu injizieren und dann zur Aufrechterhaltung des beabsichtigten Wirkungsgrades, wenn erforderlich, weitere Morphindosen nachzuinjizieren.

Die Prüfung des Regulationsvermögens konnte ich natürlich nicht während des Stoffwechselversuches vornehmen, der durch die Überhitzung wertlos geworden wäre. Als Beispiel sei ein Überhitzungsversuch bei Kaninchen 2 in normalem Zustande und nach Ausschaltung der Regulation angeführt; die Temperaturen sind nach je 2stündigem Aufenthalt bei den betreffenden Außentemperaturen gemessen:

Außentemperatur		20°	29°	33°	34°	36°
Körpertemperatur	normal .	39,1°	38,9°	—	39,2°	40,2°
	vergiftet	—	38,4°[1])	40,4°	—	—

Ich glaube aber, auch ohne funktionelle Prüfung aus der Temperaturkurve den Grad der Vergiftung beurteilen zu können: Kaninchen von etwa 2 kg Gewicht haben nach Halsmarkdurchschneidung etwa bei 29° Außentemperatur die normale Körperwärme von 39°; nach den früheren Versuchen (mit Straßmann a. a. O.) sinkt diese um etwa 1°, wenn die Kastentemperatur um 2° niederer gehalten wird; demnach war bei einer Laboratoriumstemperatur von 20° eine Körpertemperatur von etwa 34°, bei 22° etwa 35° usw. zu erwarten, wenn die Tiere nicht regulieren konnten. Dem entsprechen die Temperaturkurven in den Tabellen ausreichend.

Tabelle 1.

Kaninchen von 2115 g Gewicht am 31. V. 1920; erhält täglich 30 g kondensierie Milch in 60 ccm Ringer mit der Schlundsonde. Normaltemperatur 38,5—39,0°.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen
1.—2. VI.	1715	100	0,459	—
2.—3. VI.	1700	70	—	—
3.—4. VI.	1680	80	0,448	Vorperiode von 4 Tagen; durchschnittliche Urinmenge: 70 ccm; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,463 g.
4.—5. VI.	1670	65	0,415	
5.—6. VI.	1650	65	0,487	
6.—7. VI.	1620	65	0,502	
7.—8. VI.	1585	75	0,448	1,0 g Antipyrin mit 0,156 g N.
8.—9. VI.	1600	45	0,313	Zwischenperiode mit Wasser- und N-Retention
9.—10. VI.	1595	75	0,437	
10.—11. VI.	1555	105	0,784	1,5 g Antipyrin mit 0,234 g N.

1) Das Tier wurde mit 37,2° in den Wärmekasten (29°) gesetzt.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen
11.—12. VI.	1545	60	0,596	Zwischenperiode mit nachträglicher Ausscheidung des Antipyrin-N. Durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,566 g.
12.—13. VI.	1540	60	0,504	
13.—14. VI.	1535	55	0,598	
14.—15. VI.	1500	105	0,426	2 × 0,05 g Morphin. hydrochlor. (schwache Wirkung).
15.—16. VI.	1490	70	0,359	Zwischentag.
16.—17. VI.	1460	80	0,877	5 × 0,05 g Morphin. hydrochlor. (starke Wirkung).
17.—18. VI.	1420	75	0,482	Nachperiode; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,504 g.
18.—19. VI.	1360	80	0,526	

Temperatur am 14. VI.: 10^h: 38,2°, 12^h 30′: 35,5°, 3^h 00′: 34,4°, 6^h 00′: 37,4° (Außentemperatur 20°). Temperatur am 16. VI.: 10^h 00′: 38,5°, 11^h 30′: 34,2°, 12^h 00′: 33,5°, 3^h 00′: 33,8°, 5^h 00′: 34,8°, 8^h 00′: 34,2°, 10^h 00′: 35,7°.

Ergebnis: Die Tage vom 7.—14. VI. zeigen, warum das Antipyrin allein zur Beantwortung der Frage ungeeignet ist. Am 14. VI. ist die Morphiumwirkung auf die Temperatur nur kurz, und der N-Wert entspricht der Vorperiode. Am 16. VI., dem eigentlichen Versuchstage, ist die N-Ausscheidung gegen den Durchschnitt aus Vor- und Nachperiode um 70% gesteigert.

Tabelle 2.

Kaninchen von 2765 g Gewicht am 22. VI. 1920; erhält täglich 40 g kondensierte Milch in 60 ccm Ringer mit der Schlundsonde; Normaltemperatur: 38,2—38,8°.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen
21.—22. VI.	2765	—	—	—
22.—23. VI.	2740	55	0,616	—
23.—24. VI.	2640	120	0,728	—
24.—25. VI.	2570	60	0,314	—
25.—26. VI.	2550	50	0,437	Vorperiode von 5 Tagen; durchschnittliche Urinmenge: 45 ccm; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,551 g.
26.—27. VI.	2570	30	0,560	
27.—28. VI.	2575	30	0,546	
28.—29. VI.	2570	40	0,482	
29.—30. VI.	2535	70	0,728	

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen
30. VI.—1. VII.	2470	75	0,985	0,05 g Morphin. hydrochlor. (starke Wirkung).
1.—2. VII.	2360	75	0,683	Nachperiode von 2 Tagen; durchschnittliche Urinmenge: 60 ccm; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,677 g.
2.—3. VII.	2335	45	0,672	

Temperatur am 30. VI. (auf 1 × 0,05 Morphin) bei 23° Außentemperatur: 10^h 00′: 38,6°, 11^h 30′: 36,5°, 12^h 00′: 35,9°, 1^h 00′: 35,4°, 3^h 00′: 35,3°, 4^h 00′: 35,3°, 6^h 00′: 35,5°, 8^h 00′: 35,2°, 11^h 00′: 34,9°. (Am 1. VII. früh wieder normal.)

Ergebnis: Unter Zugrundelegung der Vor- und Nachperiode ist der N-Wert am Versuchstage um etwa 65% erhöht (um 35% über dem höchsten Normalwerte am 29. VI.). Wegen der Größe des Tieres und der hohen Temperatur im Laboratorium sank die Temperatur nicht unter 35°, beim Sinken der Zimmertemperatur in den Abendstunden um etwa 1° geht auch die Temperatur um über 0,6° herunter. Die Morphiumwirkung war bei diesem Tier ungewöhnlich stark und nachhaltig.

Tabelle 3.

Kaninchen von 1960 g Gewicht am 7. VII. 1920; erhält täglich 30 g kondensierte Milch in 60 ccm Ringer mit der Schlundsonde; Normaltemperatur: 38,0—38,4°.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen
7.—8. VII.	1965	40	—	—
8.—9. VII.	1965	50	—	—
9.—10. VII.	1960	50	—	—
10.—11. VII.	1945	60	—	—
11.—12. VII.	1910	65	0,773	Vorperiode von 3 Tagen; durchschnittliche Urinmenge: 80 ccm; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,814 g.
12.—13. VII.	1880	70	0,885	
13.—14. VII.	1830	95	0,784	
14.—15. VII.	1775	95	1,031 (1,187)	0,05 g Morphin und 1,0 g Antipyrin (starke Wirkung); der Antipyrin-N ist mit 0,156 g bereits abgerechnet!

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen.
15.—16. VII.	1760	90	0,795	Zwischenperiode; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,755 g.
16.—17. VII.	1755	70	0,715	
17.—18. VII.	1745	80	0,748 (0,816)	0,02 g Morphin und 0,5 g Antipyrin (schwache Wirkung); Antipyrin-N mit 0,078 g abgerechnet.
18.—19. VII.	1725	85	0,706	Nachperiode von 2 Tagen; durchschnittliche Urinmenge: 80 ccm; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,712 g.
19.—20. VII.	1710	75	0,717	

Temperatur am 14. VII. bei 22° Laboratoriumstemperatur: 11ʰ 00′: 38,2°, 12ʰ 00′: 35,5°, 12ʰ 30′: 34,4°, 1ʰ 00′: 34,0°, 4ʰ 00′: 34,9°, 6ʰ 00′: 34,3°, 7ʰ 00′: 34,9°, 9ʰ 00′: 37,1°. Temperatur am 17. VII. bei 21° Laboratoriumstemperatur: 10ʰ 00′: 38,5°, 11ʰ 00′: 36,8°, 12ʰ 00′: 36,2°, 1ʰ 00′: 36,6°, 4ʰ 00′: 37,8°, 7ʰ 00′: 38,0°.

Ergebnis: Die schwächere Dosis wirkt deutlich antipyretisch; dabei ist die N-Ausscheidung etwas herabgesetzt; am Hauptversuchstage ist der N-Wert um etwa 35% höher als der Durchschnitt der 7 Normaltage.

Tabelle 4.

Kaninchen von 2410 g Gewicht am 21. VII. 1920; erhält täglich 35 g kondensierte Milch in 70 ccm Ringer mit der Schlundsonde. Normaltemperatur: 38,5—38,9°.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen
21.—22. VII.	2435	40	0,930	—
22.—23. VII.	2455	40	0,739	—
23.—24. VII.	2485	40	—	—
24.—25. VII.	2495	45	0,548	Vorperiode von 5 Tagen; durchschnittliche Urinmenge: 70 ccm, durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,513 g.
25.—26. VII.	2490	55	0,493	
26.—27. VII.	2415	120	0,616	
27.—28. VII.	2395	60	0,459	
28.—29. VII.	2355	75	0,448	
29.—30. VII.	2285	135	0,717 (0,795)	0,5 g Antipyrin und 0,2 g Morphin in vier Dosen. Antipyrin-N 0,078 g.
30.—31. VII.	2275	60	0,481	Nachperiode von 3 Tagen (davon zwei zusammen bestimmt); durchschnittliche Urinmenge: 50 ccm; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,459 g.
31. VII.—1. VIII.	2275	95	0,448	
1.—2. VIII.	2300		0,448	

Temperatur am 29. VII. bei 23° Laboratoriumstemperatur: $12^h\,00'$: 38,6°, $12^h\,45'$: 36,0°, $2^h\,00'$: 35,8°, $4^h\,00'$: 35,2°, $5^h\,00'$: 35,0°, $7^h\,00'$: 35,5°, $9^h\,00'$: 36,5°, $11^h\,00'$: 37,8°.

Ergebnis: Am Versuchstage ist die N-Ausscheidung um etwa 45% höher, als an den 8 Normaltagen. (Sehr ungleichmäßige Diurese, trotzdem hinlänglich gleichmäßige Stickstoffwerte; am Versuchstage sehr starke Diurese.)

Tabelle 5.

Kaninchen von 2400 g Gewicht am 4. VIII. 1920; erhält täglich 35 g kondensierte Milch in 70 ccm Ringer mit der Schlundsonde. Normaltemperatur: 38,0—38,5°.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge in ccm	Urin-N in g	Bemerkungen.
5. VIII.	2320	240	—	—
7. VIII.	—	240	—	—
7.—8. VIII.	2185	140 (7.—9. VIII.)	0,549	Vorperiode von 3 Tagen (davon zwei zusammen bestimmt); durchschnittliche Urinmenge: 80 ccm; durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,582 g.
8.-9. VIII.	2155		0,549	
9.—10. VIII.	2090	100	0,649	
10.—11. VIII.	2060	70	0,773 (0,851)	0,5 g Antipyrin (mit 0,078 g N) und 2 mal 0,1 g Morphin.
11.—12. VIII.	2060	45	0,538	Zwischenperiode von 3 Tagen (davon zwei zusammen bestimmt); durchschnittliche Urinmenge: 55 ccm, durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,499 g.
12.—13. VIII.	—	120 (12.—14. VIII.)	0,479	
13.—14. VIII.	2040		0,479	
14.—15. VIII.	1985	110	0,706 (0,784)	0,5 g Antipyrin (mit 0,078 g N) und 0,25 g Morphin (in drei Dosen).
15.—16. VIII.	—	130 (15.—17. VIII.)	0,560	Nachperiode von 3 Tagen (davon zwei zusammen bestimmt); Durchschnittliche Urinmenge: 60 ccm; Durchschnittliche N-Ausscheidung: 0,564 g.
16.—17. VIII.	1990		0,560	
17.—18. VIII.	2010	55	0,571	

Temperatur am 10. VIII. bei 20° Laboratoiumstemperatur: $10^h\,30'$: 38,0°, $11^h\,30'$: 35,8°, $1^h\,00'$: 33,8°, $4^h\,00'$: 33,3°, $5^h\,30'$: 33,8°, $7^h\,00'$: 34,1°, $9^h\,00'$: 36,0°. Temperatur am 14. VIII. bei 22° Laboratoriumstemperatur: $11^h\,00'$: 38,3°, $11^h\,45'$: 37,5°, $2^h\,00'$: 35,0°, $4^h\,00'$: 36,0°, $5^h\,00'$: 35,4°, $7^h\,00'$: 34,6°, $9^h00'$: 36,0°.

Ergebnis: Am ersten Versuchstage betrug die N-Steigerung etwa 40%, am zweiten Versuchstage etwa 30% über den Durchschnitt der 9 Normaltage. (Trotz wechselnder Diurese gleichmäßige N-Ausscheidung.)

Zusammenfassung.

Die Versuche zeigen eindeutig immer dann, wenn die Temperaturkurve eine starke und nachhaltige Wirkung auf die Wärmeregulation erkennen läßt, eine beträchtliche Mehrausscheidung von Stickstoff. Um eine bloße Ausschwemmung kann es sich nicht handeln; auch wenn in einzelnen Versuchen am Hauptversuchstage die Diurese besser war, als dem Durchschnitt der Normaltage entspricht, so finden sich immer Normaltage mit annähernd gleichgroßer Harnmenge ohne eine entsprechende N-Vermehrung. Für diesen gesteigerten Eiweißzerfall kommt nach allem, was wir über die Wirkung kleiner Antipyrin- und großer Morphingaben wissen[1]) eine direkte Zellschädigung nicht in Betracht. Die Möglichkeit, daß etwa die Morphinwirkung auf die Atmung zu einer CO_2-Anhäufung oder zu O_2-Mangel geführt hat und so indirekt den Eiweißzerfall gesteigert haben könnte, kann höchstens für Kaninchen 1 (siehe oben) zugestanden werden, für alle anderen nicht; besonders spricht dagegen der Versuch 2, bei dem schon die verhältnismäßig geringe Dosis von 0,05 g Morphin die Regulationsfähigkeit auf viele Stunden ausschaltete.

Es bleibt noch der Einwand, daß etwa die Tiere einen erhöhten Gesamtstoffwechsel gehabt hätten, an dem das Eiweiß prozentual im gleichen Maße wie in der Norm teilnimmt. Leider konnte der respiratorische Stoffwechsel aus technichen Gründen nicht bestimmt werden; bei der Notwendigkeit die Tiere dauernd zu kontrollieren und eventuell wiederholt zu injizieren, war das nicht tunlich. Aber wir wissen aus zahlreichen Angaben in der Literatur[2]), daß zwar Antipyrin in kleinen Gaben den Stoffwechsel um 5—8% steigern kann, ihn aber in größeren Gaben herabsetzt. Beim Morphin ist der Stoffwechsel regelmäßig (schon durch die ruhigere Haltung der Tiere) herabgesetzt. Nehmen wir dazu, daß die Körpertemperatur um 4—5° unter der Norm lag, so muß der prozentuale Anteil des Eiweißes am Gesamtstoffwechsel noch viel hochgradiger vermehrt sein, als die absoluten N-Werte.

---

1) Loewi, in v. Noordens Handbuch d. Path. des Stoffwechsels.

2) Z. B. Gottlieb, Dieses Archiv 1891, Bd. 28, S. 167. Isenschmidt, Ebenda 1913, Bd. 75, S. 23 und 28.

Übrigens hat Luzzatto[1]) an Hunden mit der für diese Tierart sehr hohen Gabe von 0,05 g Morphin pro Kilo gleichfalls N-Steigerungen bis 100% gefunden; es ist sehr wahrscheinlich, daß die von Gottlieb für das Kaninchen gefundene Ausschaltung der Regulation auch beim Hunde erreichbar und die Ursache der enormen N-Vermehrung ist.

Die Ergebnisse dieser Versuche mit chemischer Ausschaltung des Wärmezentrums bestätigen und ergänzen also die Befunde an Tieren mit operativ erzielter »Poikilothermie«. In beiden Fällen ist der Zustand begleitet von einem erheblichen Mehrverbrauch an Eiweiß. Dieses Zusammengehen von Störungen der Wärmeregulation und des Eiweißstoffwechsels scheint mir nur durch die Annahme verständlich, daß auch für den letzteren ein zentralnervöser Mechanismus besteht, der mit den wärmeregulierenden Zentren in Beziehungen steht. Daß beide nahe, wenn auch nicht untrennbar, miteinander verknüpft sind, dafür könnte vielleicht als ein weiterer Beleg der vielumstrittene »toxogene« Eiweißzerfall im Fieber angeführt werden: daß es auch unter den bakteriellen Giften solche gibt, die wie andere Protoplasmagifte durch direkte Zellschädigung Eiweiß zum Zerfall bringen können, ist kaum zu bezweifeln. Aber für viele Infektionen, vielleicht für die Mehrzahl, gilt das sicher nicht[2]). Wenn trotzdem im infektiösen Fieber der Eiweißabbau in hohem Grade gesteigert ist, so muß neben dem besonders von Grafe[3]) hervorgehobenen Moment der Unterernährung, durch den gesteigerten Stoffverbrauch bei fast immer herabgesetzter Nahrungsaufnahme, das in vielen Fällen zu einer befriedigenden Erklärung ausreicht, wohl auch damit gerechnet werden, daß die im Fieber veränderte Funktion der wärmeregulierenden Zentren auf nervösem Wege auch den Eiweißstoffwechsel beeinflussen kann. Ein solcher nervös ausgelöster Eiweißzerfall wäre freilich nicht im eigentlichen ursprünglichen Sinne als »toxogen« zu bezeichnen.

Diese Annahme scheint mir aber geeignet, manche bestehenden Widersprüche — so z. B. den, daß es nur mit abundanter, den Kalorienbedarf übersteigender, Überernährung mit Kohlehydraten gelingt, Fiebernde vor N-Verlusten zu bewahren — der Klärung näher zu bringen.

Heidelberg, August 1920.

1) Luzzatto, Dieses Archiv 1905, Bd. 52, S. 95.
2) Freund und Grafe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 36.
3) Literatur bei Grafe, Ebenda 1914, Bd. 116, S. 328.

XI.

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses München rechts der Isar.

Über die Vergiftung durch Pilze aus der Gattung Inocybe (Rißpilze und Faserköpfe).

Von

Dr. C. Fahrig,

1. Assistenzarzt.

(Mit 1 Tafel.)

Ein ungewöhnlicher Fall von Pilzvergiftung, der sich in diesem Jahre in München ereignete, veranlaßt mich, die Aufmerksamkeit auf eine Pilzgattung zu lenken, die in den zahlreichen volkstümlichen Pilzbüchern meist nicht oder nur nebensächlich erwähnt wird, sehr selten abgebildet vorliegt und bald nur als ungenießbar und wertlos, bald als verdächtig, bald als giftig bezeichnet wird: Es ist dies die Gattung Inocybe (ἴς, ἰνός Faser, κύβη Kopf), der die Faserköpfe und die Rißpilze angehören. Zur Stellung der Inocyben im System der Pilze sei bemerkt, daß sie zu der großen Familie der Blätterpilze gehören, die unter den Basidiomyzeten die höchste Entwicklungsstufe darstellen und durch strahlig angeordnete Blätter oder Lamellen auf der Unterseite des Hutes gekennzeichnet sind. Diese Blätter, die eine starke Vergrößerung der Oberfläche auf kleinem Raum bewirken, sind von der Fruchtschicht überzogen, die sich zum größten Teile aus unzähligen, sporentragenden Zellen, den Basidien, zusammensetzt. Je nach der Farbe des Sporenstaubes, der Beschaffenheit der Lamellen und anderen Merkmalen zerfallen die Blätterpilze in mehrere Unterfamilien und zahlreiche Gattungen. So gehört z. B. die Gattung Amanita, die in ihren Reihen den gefürchteten Knollenblätterpilz und den Fliegenpilz birgt, zu den weißsporigen Normalblättlern, die Gattung Psalliota, der die geschätzten Champignons ange-

hören, zu den purpursporigen Blätterpilzen. Die Gattung Inocybe ist durch schmutzigbräunliche Sporenfarbe ausgezeichnet; der Hut ist geglättet-faserig oder rissig (Rißpilze), der Stiel weist Spuren eines fädigen Hüllschleiers auf. Die Vertreter dieser Gattung sind sehr zahlreich: So finden sich in der Abhandlung von Massee[1]) über 80 Inocyben beschrieben, die jedoch vielfach nur ganz geringfügige Unterscheidungsmerkmale zeigen und z. T. nur selten vorkommen.

Ende Juni 1919 erkrankten in München drei Personen einer Familie an einer schweren Pilzvergiftung. Über den Hergang der Vergiftung erfuhr ich von den inzwischen wieder Genesenen folgendes: Der 39jährige Kernmacher Z. war mit seinem 12jährigen Sohn am Abend des 23. Juni im äußeren Englischen Garten zum Pilzsuchen gegangen und hatte in der sogenannten Hirschau auf einer etwas moosigen Wiese unter Buchen Pilze gefunden, die er für junge Champignons hielt. Er sammelte davon 20—25 Stück ein. Der Sohn zerkaute die Hälfte eines frischen Pilzes, verschluckte den Saft und spuckte das übrige wieder aus. In der Nacht ward ihm übel, das Wasser lief ihm im Munde zusammen, und gegen Morgen stellte sich vorübergehend Leibweh ein. Obgleich sich der Knabe auch während des Vormittags nicht wohlfühlte, sagte er seinen Eltern nichts davon. Die Pilze wurden gedünstet und, säuerlich zubereitet, am nächsten Tag gegen $^1/_2$ 11 Uhr vormittags verspeist. Die Frau aß nur wenig von dem Gericht, ihr Mann und ihr Sohn je einen Teller voll. Der Mann ging dann außer Haus wieder an die Arbeit. $^3/_4$ Stunden später trat bei ihm starker Speichelfluß auf, so daß er »nicht genug ausspucken« konnte. Bei der Frau und dem Knaben stellten sich schon $^1/_2$ Stunde nach der Mahlzeit Speichelfluß und Übelkeit ein und veranlaßten sie, das Bett aufzusuchen. Sehr bald wurden sie durch Abnahme des Sehvermögens geängstigt, alles erschien ihnen wie verschleiert, und sie konnten einander nicht mehr deutlich erkennen. Als der Mann deshalb nach Hause gerufen wurde, erschien auch ihm auf der Straße alles verschwommen, während er nahe Gegenstände etwas deutlicher, jedoch vergrößert sah. Bald darauf setzte bei allen ein sehr heftiger, anhaltender Schweißausbruch bei fortdauerndem Speichelfluß ein. Dazu gesellte sich starke Rötung des Gesichtes, Frostgefühl und Zittern am ganzen Körper. Dabei waren und blieben die Erkrankten dauernd bei völlig klarem Bewußtsein, waren weder erregt noch betäubt. Der Sohn und die Frau

1) George Massee, Monographie du genre Inocybe. Annals of Botany 1904, Vol. XVIII, Nr. 71. Übersetzt und ergänzt von R. Ferry, Revue Mycologique 1905, Bd. 27.

hatten Leibschmerzen; die Frau bekam außerdem Durchfall; der Mann verspürte nur bei der Harnentleerung ein leichtes Brennen. Nachdem die Kranken eine größere Menge Milch getrunken hatten, konnte durch Einführen des Fingers in den Rachen mehrmaliges Erbrechen erregt werden. Da sich der Zustand nicht alsbald besserte, wurden die Erkrankten gegen 1 Uhr ins Krankenhaus Schwabing gebracht, wo ihnen der Magen ausgespült wurde. Der Mann erholte sich am raschesten. Gegen $^1/_2$4 Uhr besserte sich sein Sehvermögen wieder; während er bis dahin an Stelle der Wanduhr im Krankenhause nur eine verschwommene graue Scheibe wahrgenommen hatte, erkannte er nun allmählich die Zeiger und das Zifferblatt und konnte gegen Abend das Krankenhaus wieder verlassen. Seine Frau und der Sohn erholten sich langsamer und wurden nach 2- bzw. 5tägigem Krankenhausaufenthalt entlassen.

Den Krankenblättern entnehme ich mit freundlicher Erlaubnis der Herren Oberärzte Professor Kerschensteiner und Dr. Gött, denen hierfür bestens gedankt sei, folgendes:

Z., Maria, Kernmachersfrau, 39 Jahre.

24. VI. Patientin gibt an, nichts sehen zu können und Farben vor den Augen zu haben. Über den Lungen reines Vesikuläratmen, Herztöne rein, Aktion regelmäßig, nicht beschleunigt. Pupillen reagieren, wenn auch etwas träge, auf Licht und Konvergenz. Nach Magenausheberung besseres Befinden, Sehen deutlicher.

25. VI. Patientin fühlt sich wieder ganz gesund, wird am nächsten Tage entlassen.

Z., Franz, 12 Jahre.

24. VI. Magerer Knabe, Speichelfluß, grobschlägiger Tremor der Extremitäten, fühlt sich kalt an, starker Brechreiz, Cyanose, Sensorium ungetrübt, Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Lungen ohne Besonderheiten. Herzgrenzen gewöhnlich. Puls 92, mäßig gefüllt, Blutdruck 75/90. Milz palpabel. Bauchdecken stark eingezogen. Nach Einlauf reichlich flüssiger Stuhl. Behandlung: Magenspülung. Es werden reichlich kleine Pflanzenteile (Lamellen?) entleert. Wärmflaschen.

Nach 3 Stunden Temperatur normal, 37,4°, Brechreiz besteht noch. Abends nach Milchgabe mehrmals reichliches Erbrechen, kein Tremor mehr, keine Salivation.

25. VI. Frischerer Eindruck, fieberfrei, hat Appetit und behält das Essen, Puls ordentlich. Urin ohne Besonderheiten.

26. VI. Gutes Allgemeinbefinden, Entlassung am 28. VI.

Über die kurz dauernde Erkrankung des Mannes wurde kein Krankenblatt angelegt.

Die sehr rasch einsetzenden Vergiftungserscheinungen, die sich in starkem Speichelfluß, reichlicher Schweißabsonderung, Blutandrang

nach dem Kopf, Brechreiz, Stuhl- und Harndrang und charakteristischer Sehstörung (Akkommodationskrampf) äußern, lassen sofort an eine Muskarinvergiftung denken, wie sie von Schmiedeberg und Koppe[1]), in einem Selbstversuch beobachtet und anschaulich beschrieben wurde.

Zur weiteren Prüfung der Frage war zunächst erforderlich, den giftigen Pilz festzustellen. Durch die Herren Lorenz und Soehner vom Verein für Pilzkunde in München wurde der fragliche Pilz als zur Gattung Inocybe gehörig ermittelt. Soehner[2]) gibt nachstehende Beschreibung des Pilzes;

»Hut: Auf weißem Grunde gelblich bis rötel- oder ziegelrot, beide Farben ineinander übergehend, manche Exemplare in weißem, manche in gelbem oder rötlichem Tone vorherrschend, gelbrötliche Tönung fehlt bei älteren Exemplaren nie ganz; kegelig-glockig, längsfaserig, ausgewachsene Exemplare zerschlissen, trocken, später verbogen oder aufgekrempelt, dann mit stumpfem Buckel; Rand stark ein-, später abgebogen, sehr bald gefranst, so daß nicht selten der Eindruck hervorgerufen wird, als würden Reste eines vertrockneten weißen Randschleiers vorhanden sein; bis 8 cm breit.

Stiel: Vorherrschend weiß, aber auch in Rötelrot übergehend, später fast nie ohne zarten roten Schimmer; manche Stielgrunde mit abgesetztem kreiselförmigen Knöllchen, das am Rande röteInd bis schärfst rötelrot ist. Der Stiel ist bei manchen kahl, bei anderen weißflockig, derb, voll, feinst gestreift, bzw. gerieft, seidig, 5 cm hoch, bis 13 mm dick.

Lamellen: Weißlich, mit Nuance in Olivgrau, später lichtoliv, schließlich schmutzigoliv, bei jungen Exemplaren zuweilen rosa, bei Verletzungen stark rötend, besonders an den rissigen Stellen, schmalbauchig, gegen den Stiel sich verjüngend, frei, Schneide gewimpert, fast weiß bereift, unregelmäßig dreireihig.

Fleisch: Weiß, mit zartem Schimmer in Rosa, durchschnitten weiß bleibend, verletzt stark rötend, längsfaserig, das des Hutes derbkompakt.

Geruch: Pilze, dem Boden frisch entnommen, fast geruchlos, insbesondere junge Exemplare. Je älter, desto schärfer riechend, und zwar nach einem abgestandenen Weinrest, also säuerlich-gegoren.

1) O. Schmiedeberg und R. Koppe, Das Muskarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes, 1869.

2) E. Soehner, Beiträge zur Inocybefrage. Weinroter Rißpilz oder derber Faserkopf, welcher ist der giftige? Der Pilz- und Kräuterfreund 1919, III. Jahrg., Hft. 1.

Sporen: Unter Mikroskop olivgelb, nierenförmig, 10—12,5 zu 6—7 μ, selten 15 μ lang.

Zystiden: Schlauchförmig, nur an Schneide, 50—75 : 10—15 μ.

Basidien: 26—32 : 9—12 μ, mit großem Öltropfen oder einem großen und mehreren kleinen.«

Da die Pilze typische Merkmale von zwei, vielleicht sogar drei bisher auseinandergehaltenen, aber sehr nahe verwandten Inocyben darbieten, nämlich 1. von der In. sambucina, dem derben Faserkopf, 2. von der In. frumentacea, dem weinroten Rißpilz, und vielleicht 3. von der In. rimosa, dem knolligen Rißpilz, sieht sich Soehner zu der Annahme gezwungen, »daß die drei Arten nur Abarten ein und derselben Form sein dürften«. Weitere Untersuchungen müssen lehren, in welchem Umfang diese Annahme zu Recht besteht. Die beigegebenen Abbildungen des Pilzes wurden nach Originalien von Herrn Soehner im Verlag des Pilz- und Kräuterfreundes in Heilbronn hergestellt. Die Schriftleitung dieser um die praktisch-wissenschaftliche Pilzkunde und insbesondere um die Klärung der Inocybefrage verdienten Zeitschrift hatte die Liebenswürdigkeit, die Tafeln zu liefern.

Es erschien mir nun von Bedeutung, die Giftwirkung dieser Pilze experimentell sicherzustellen. Die zu den Versuchen verwendeten Pilze sammelte ich alle an dem gleichen Platze, wo Z. seine Pilze gefunden hatte. Die geringe Menge, die ich erlangen konnte — es waren trotz wiederholten Suchens etwa 250 g frische Pilze —, ermutigte zunächst zwar nicht besonders zu solchen Versuchen, pflegt man doch im Hinblick auf die meist geringen Giftmengen mehrere Kilogramm Pilze als Ausgangsmaterial zu verwenden.

Es galt zunächst auf Muskarin zu fahnden. Das Muskarin wurde im Jahre 1869 von Schmiedeberg nach einem sehr verwickelten Verfahren aus dem Fliegenpilz dargestellt und nach diesem Pilze benannt. Da bei dieser Reindarstellung bis zu 92% des Muskarins verloren gehen (Harmsen[1]), schlug ich den Weg ein, den Harmsen zur Darstellung seiner Rohmuskarinlösung aus Fliegenpilzen beschritten hatte.

100 g zerschnittene frische Pilze wurden mehrere Wochen mit 96%igem Alkohol ausgezogen, die Flüssigkeit durch ein Tuch vom Rückstand abgepreßt, filtriert, auf dem Wasserbad zur Sirupdicke eingeengt. Der dunkelbraune Sirup wurde wiederholt mit 96%igem

1) E. Harmsen, Zur Toxikologie des Fliegenschwammes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50.

Alkohol ausgezogen, die vereinigten Filtrate wieder auf dem Wasserbade zur Sirupdicke eingedampft, mit reinem Sand vermischt und mehrere Tage in Exsikkator im Vakuum getrocknet. Der Sand wird nun so lange mit immer neuen Mengen absoluten Alkohols extrahiert, bis dieser nicht mehr gelb gefärbt ist. Die vereinigten Auszüge werden auf dem Wasserbad eingeengt, mit Wasser versetzt und so lange erwärmt, bis aller Alkohol verjagt ist. Dabei scheiden sich nochmals ölig-harzige, braune Massen ab; zugleich trat bei Wasserzusatz eine feine Trübung auf, die sich am leichtesten durch ein Berkefeldfilter beseitigen ließ, wobei die Lösung gleichzeitig keimfrei erhalten wurde. Die wasserklare, schwach gelbliche, neutrale Flüssigkeit wurde mit Wasser auf genau 100 ccm aufgefüllt, so daß also 1 ccm der Lösung 1 g frischer Pilzsubstanz entspricht. Endlich wurde die Lösung zur Abtrennung einer möglicherweise vorhandenen »atropinartigen Base« mit Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, der im Scheidetrichter abgetrennt wurde. Nach Neutralisation mit verdünnter Salzsäure und vollständiger Vertreibung des Äthers ist die Lösung gebrauchsfertig. Sie erwies sich im physiologischen Versuch als eine sehr wirksame Muskarinlösung.

Nach den grundlegenden und erschöpfenden Untersuchungen von Schmiedeberg und Koppe über das Muskarin sind Frosch und Katze die geeignetsten Versuchstiere. Ich begnüge mich, aus der großen Zahl der von mir angestellten Versuche nur einige als Belege anzuführen:

Frosch (Rana esculenta), 50 g Gewicht, auf dem Rücken festgebunden, Herzbeutel freigelegt, so daß Kammer und Vorhöfe gut überblickt werden können. Bei wiederholter Zählung 80 Herzschläge in der Minute.

Zeit	Herzschläge in 1 Minute	Bemerkungen
4 24—25 Uhr	80	Injektion von 0,1 ccm der Lösung in den Schenkellymphsack.
4 25—26 »	40	Diastole wird zunehmend länger. Zahl der Herzschläge rasch abnehmend.
4 26—28 »	10	—
4 28 »	---	Stillstand in Diastole, Herz stark ausgedehnt, prall gefüllt, verharrt 16 Minuten in diesem Zustand.
4 45—46 »	1—2	Wiederbeginn der Herzaktion mit langsamer Zunahme der Schlagzahl.
5 14—15 »	5	—
5 34—35 »	17	Versuch abgebrochen.

In einem anderen Versuche, der mit der gleichen Menge bei einem 66 g schweren Frosch angestellt wurde, trat wohl eine starke Pulsverlangsamung und vorübergehend Stillstand der Vorhöfe ein, doch zeigte die Kammer noch schwache Zusammenziehungen. Auch bei Injektion geringerer Mengen, zwischen 0,07 und 0,01 ccm konnte stets eine erhebliche Verlangsamung der Herzschläge mit deutlicher Verlängerung der Diastole, aber kein völliger Stillstand erzielt werden. Dabei wurde ebenfalls eine gesetzmäßige Wirkung in Abhängigkeit von der Giftmenge vermißt, eine Erfahrung, die auch Harmsen machte. Bei der Wertigkeitsbestimmung der Muskarinlösung werden wir hierauf noch zurückkommen. Bei Anwendung größerer Dosen nimmt die Dauer des diastolischen Herzstillstandes zu, so wurde bei subkutaner Injektion von 0,7 ccm bei einem 46 g schweren Frosch ein Herzstillstand von 68 Minuten beobachtet.

Durch Atropin, »das physiologische Gegengift des Muskarins«, läßt sich in kürzester Zeit der Herzstillstand beheben. Bruchteile eines Milligramms subkutan injiziert, oder ein Tropfen einer 1 ‰ Lösung auf das Herz aufgebracht, bringen es wieder zum Schlagen, und nach Verlauf weniger Minuten ist die ursprüngliche Pulszahl meist wieder erreicht. Vorhergehende Atropinisierung eines Frosches läßt eine Muskarinwirkung im Verlauf der ersten Stunden nicht zustande kommen.

Viel mannigfaltigere und stürmischere Vergiftungserscheinungen bieten die Versuche an der Katze dar:

1. Vergiftung mit einer kleinen, nicht tödlichen Menge.

Katze, 970 g Gewicht, Puls 180, Atmung 36.

10^{53} Uhr. Subkutane Injektion von 0,1 ccm der Lösung.

10^{54} Uhr. Lecken.

10^{56} Uhr. Speichelfluß, Augen feucht, Pupillen enger, Schwitzen an der Sohlenfläche der Pfoten.

10^{58} Uhr. Heftiges Würgen.

11^{02} Uhr. Starker Speichelfluß, Stuhlentleerung.

11^{05} Uhr. Pupillen stark verengt, Atmung 50, sehr mühsam, mit starkem Rasseln.

11^{09} Uhr. Heftige Brechbewegungen.

11^{11} Uhr. Durchfall mit starkem Drängen.

11^{15} Uhr. Pupillen fast völlig verschwunden, dyspnoische Atmung.

11^{20} Uhr. Erbrechen.

11^{35} Uhr. Atmung ruhiger.

12^{00} Uhr. Atmung wie gewöhnlich, nur mehr geringer Speichelfluß, Pupillen wieder weiter.

1^{00} Uhr. Pupillen gewöhnlich weit, kein Speichelfluß mehr, Tier noch etwas matt.

2^{00} Uhr. Wieder völlig erholt.

2. Vergiftung mit einer langsam tödlich wirkenden Menge.

Katze, 2600 g Gewicht, Puls 140, Atmung 40, Temperatur 38°.

8^{12} Uhr. Subkutane Injektion von 0,6 ccm der Lösung.

8^{13} Uhr. Lecken, Augen feucht, Pupillen enger.

8^{15} Uhr. Speichelfluß, Tränen, Stuhlentleerung, heftige Würgbewegungen, hörbares Kollern im Leibe.

8^{17} Uhr. Mühsame, rasselnde Atmung, 60, Erbrechen galligen Schleimes.

8^{22} Uhr. Atmung 110, stark dyspnoisch, das Tier atmet mit weit geöffnetem Maul und unter hörbarem starken Rasseln, sehr starker Speichelfluß, starkes Schwitzen an den Pfoten. Reichliche Tränenabsonderung, breiiger Durchfall.

8^{27} Uhr. Höchstgradige Dyspnoe, Atmung 130, heftige Brechbewegungen, Durchfall.

8^{32} Uhr. Pupillen maximal verengt, nur mehr die Uvealsäume der Iris als grauschwarze Linie sichtbar. Das Tier liegt ausgestreckt da.

8^{40} Uhr. Wiederholt schleimiger Stuhlabgang unter heftigem Drängen, mehrmaliges Erbrechen von schaumig-galligen Schleimmassen. Atmung etwas langsamer.

8^{50} Uhr. Atmung 54, noch dyspnoisch, Puls 76, in der Folgezeit häufig sehr heftiges Erbrechen, dauernd Schleimabgang aus dem After, Pupillen maximal eng, allmähliche Abnahme der Zahl der Atemzüge und Herzschläge, langsames Sinken der Körpertemperatur, allmähliches Aufhören des Speichelflusses.

10^{15} Uhr. Atmung 30, tief, Puls 80, Temperatur 33°, auch weiterhin häufiges Erbrechen schleimiger Massen, die allmählich immer stärker bluthaltig werden.

1^{15} Uhr. Atmung 28, nicht mehr dyspnoisch, Puls 80, in der Folgezeit mehrfach Abgang blutigen Schleimes aus dem Darm.

3^{15} Uhr. Atmung 26, Puls 72, Temperatur 28°. Das Tier liegt meist ausgestreckt da, ist zeitweise unruhig, richtet sich manchmal unvermittelt hoch auf, die Pupillen dauernd maximal verengt, kein Erbrechen, kein Durchfall mehr.

4^{15} Uhr. Atmung 26, Puls 64, Temperatur 26°.

5^{15} Uhr. Atmung 13, Puls 60, Temperatur 25°.

5^{55} Uhr. Atmung 10, Puls 48, Atmung dyspnoisch, Pupillen maximal eng.

6^{15} Uhr. Nach einigen schnappenden Atemzügen Atemstillstand. Herz schlägt 2 Minuten langsam weiter, Pupillen erweitern sich.

6^{17} Uhr. Tod.

3. Vergiftung mit einer großen, rasch tödlichen Giftmenge.

Junge Katze, 720 g Gewicht.

4^{17} Uhr. Subkutane Injektion von 1,5 ccm der Lösung.

4^{18} Uhr. Pupillen stark verengt, Atmung dyspnoisch, Speichelfluß, Tränen.

4^{19} Uhr. Stuhlentleerung, starker Speichelfluß, Schwitzen an den Pfoten.

4^{20} Uhr. Pupillen maximal verengt, starke Unruhe, Würgen, höchstgradige Dyspnoe, hörbares Rasseln.

4^{25} Uhr. Äußerst mühsame verlangsamte Atmung.

4^{30} Uhr. Schnappende Atmung, plötzliche Erweiterung der Pupillen, Tod an Atemlähmung.

Für eine 2500 g schwere Katze reichten 2 ccm der Lösung hin, um den Tod binnen 20 Minuten herbeizuführen.

Die geschilderten Vergiftungserscheinungen bei der Katze entsprechen in allen Einzelheiten dem Vergiftungsbild, das Schmiedeberg bei seinen Muskarinversuchen eingehend beschrieben hat. Auch hier erwies sich das Atropin als Gegengift, wie es vollkommener nicht gedacht werden kann. Auf der Höhe der Vergiftung beseitigt die Injektion von Bruchteilen eines Milligramms Atropin in kurzer Zeit alle Vergiftungserscheinungen, und selbst bei weit vorgeschrittener Vergiftung wirkt Atropin noch lebensrettend. Junge Tiere, die gegen den starken Wasser- und Wärmeverlust bei länger sich hinziehender Vergiftung sehr empfindlich sind, konnte ich durch Atropin und reichliche subkutane Infusion warmer Kochsalzlösung selbst dann noch am Leben erhalten, wenn Atropin allein nicht mehr ausreichte. Tiere, die vorher mit Atropin behandelt sind, vertragen die mehrfach tödliche Muskarinmenge ohne zu erkranken und zeigen nur bei sehr großen Muskarindosen vorübergehend geringen Speichelfluß.

Wie sind nun die geschilderten Muskarinwirkungen zu erklären? Nach den Untersuchungen von Schmiedeberg, Kobert[1]) u. a. reizt das Muskarin als »autonomes Gift« (Meyer und Gottlieb[2])) die Endapparate der parasympathischen Systeme (autonomes System im engeren Sinne).

Seit den Untersuchungen Langleys bezeichnet man bekanntlich als parasympathische Systeme die Teile des vegetativen Nervensystems, deren präganglionäre Fasern im Mittelhirn, im verlängerten Marke und im sakralen Rückenmark entspringen, im Gegensatz zum sympathischen System im engeren Sinne, dessen präganglionäre Fasern aus besonderen Ganglienzellen des Brust- und Lendenmarkes stammen und in den Grenzstrang des Sympathikus eintreten.

Im Mittelhirnsystem bewirkt die Reizung der autonomen Endapparate Kontraktion des Sphincter pupillae und des Musculus ciliaris, d. h. Verengerung der Pupillen und Akkommodationskrampf.

---

1) R. Kobert, Über die Deutung der Muskarinwirkung am Herzen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 20.

2) H. Meyer und R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung, 1911.

Im bulbären System werden die sekretorischen Fasern der Tränen- und Speicheldrüsen gereizt (Tränenabsonderung und Speichelfluß). Die Erregung der Endapparate der im Vagus verlaufenden motorischen und sekretorischen Fasern für die Bronchien, für Speiseröhre, Magen und Darm bedingt einerseits einen die Atmung behindernden Krampf der Bronchialmuskulatur und lebhafte Peristaltik, ja selbst tonischen Krampt des Verdauungstraktus, wodurch Erbrechen und Durchfall hervorgerufen werden, andererseits starke Absonderung von Schleim in den Atemwegen (feuchtes Rasseln über den Lungen) und im Magen-Darmkanal (Schleimbrechen, Schleimstuhl). Auch das Pankreas wird zu erhöhter Tätigkeit angeregt. Von besonderer Bedeutung ist die Reizung der peripheren Hemmungsapparate des Herzvagus, die Pulsverlangsamung, Blutdrucksenkung und schließlich diastolischen Herzstillstand bewirkt. Während der Frosch den Herzstillstand längere Zeit ohne Schaden erträgt, führt beim Warmblüter die aus der Hemmung der Herztätigkeit sich ergebende schwere Kreislaufstörung zu starker Dyspnoe und schließlichem Atemstillstand durch Erschöpfung des Atemzentrums.

Im sakralen System endlich hat die Reizung der autonomen Endapparate hauptsächlich krampfhafte Zusammenziehungen der Harnblase und des Enddarmes (Tenesmen) zur Folge.

Das Muskarin würde nach dieser Anschauung ähnlich dem Physostigmin, Pilokarpin, Cholin, alle die Endapparate des autonomen Systems reizen, auf die sein vollkommenster Antagonist, das Atropin, lähmend wirkt. Eine Ausnahme machen nur die sekretorischen Nerven der Schweißdrüsen, die, obwohl sie nach unseren bisherigen Kenntnissen nur von sympathischen Fasern aus dem Grenzstrang innerviert werden, auch vom Muskarin peripher erregt werden. Nicht alle Forscher indessen erkennen das Muskarin als rein »autonomes Gift« an. Schmiedeberg selbst machte für die Blutdrucksenkung außer der Herzvagusreizung eine zentral bedingte Herabsetzung des Gefäßtonus verantwortlich. Auch zur Erklärung der Dyspnoe reicht seiner Ansicht nach die infolge des Daniederliegens des Kreislaufs mangelhafte Lüftung des Blutes allein nicht aus, vielmehr erscheint ihm eine unmittelbare Wirkung des Muskarins auf das Atemzentrum am wahrscheinlichsten, das zunächst erregt, später gelähmt werde. Straub, wie vorher schon His, Krehl und Romberg[1]) vertritt die Ansicht, daß der diastolische Herzstillstand nicht durch Vagusreizung, sondern durch unmittelbare Einwirkung des Muskarins auf die Herzmuskelzellen veranlaßt werde.

1) Zitiert bei R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 1904.

Unsere Versuche haben bisher ergeben, daß sich die Giftwirkung der Rißpilze als reine Muskarinwirkung darstellt. Es erhebt sich nunmehr die Frage, wie groß der Giftgehalt dieser Pilze annähernd ist. Eine Auswertung der Lösung mittels des Froschherzversuches gibt nach den Erfahrungen Harmsens während der Sommermonate keine verwertbaren Ergebnisse: Infolge des gesteigerten Stoffwechsels ist bei Sommerfröschen das Verhältnis zwischen Resorption und Ausscheidung des Muskarins für den Eintritt der Hemmungswirkung ungünstiger als bei Winterfröschen. Während Schmiedeberg regelmäßig mit 0,05 mg Muskarin diastolischen Stillstand des Froschherzens bewirkte, konnte Harmsen mit dem Schmiedebergschen Muskarin in Mengen bis 0,8 mg bei Sommerfröschen kein einziges Mal diastolischen Stillstand erzielen. Die mit dem gleichen Präparat im Winter angestellten Versuche bestätigten dagegen Schmiedebergs Angaben vollständig. Meine Versuche, die in den Juli und August fielen, ergaben, wie wir sahen, beim Frosche auch keine gesetzmäßige Wirkung. Mit 0,1 ccm der Lösung, die, wie sich gleich zeigen wird, mindestens 0,36 mg — also das 7 fache der Schmiedebergschen Zahl — reines Muskarin enthält, konnte diastolischer Stillstand nicht sicher hervorgerufen werden.

Mit hinreichender Genauigkeit geben dagegen Versuche an der Katze über den Muskaringehalt einer Lösung Aufschluß. Nach Schmiedeberg bewirken 3—4 mg schwefelsaures Muskarin (= 2,2 bis 2,96 mg Muscarin. pur.), subkutan injiziert, nach 3— 5Minuten maximale Pupillenverengerung und Tod in 2—3 bzw. 8—12 Stunden. $^1/_2$—1 mg schwefelsaures Muskarin machen sehr ausgeprägte Vergiftungserscheinungen, doch erholen sich die Tiere wieder. 8—12 mg schwefelsaures Muskarin (= 5,9—8,8 mg Muscarin. pur.) töten binnen 10—15 Minuten. Harmsen berechnete die tödliche Muskarinmenge zu ungefähr 1,1 mg freies Muskarin pro Kilogramm Tier.

Ich konnte feststellen, daß Katzen von $2^1/_2$—3 kg durch 0,6 ccm der Lösung innerhalb 3—10 Stunden getötet werden. Bei Zugrundelegung der Schmiedebergschen Zahlen müssen demnach in 0,6 ccm, wenn wir die niedrigste Menge Muskarin annehmen, mindestens 2,2 mg reines Muskarin enthalten sein. Damit stimmt überein, daß durch 2 ccm der Lösung, die nach dieser Rechnung $\frac{2{,}2 \cdot 2}{0{,}6} = 7{,}3$ mg reines Muskarin enthalten würde, eine 2500 g schwere Katze nach 20 Minuten getötet wird. In 100 ccm der Lösung sind danach 366 mg Muskarin anzunehmen. Da nun 100 ccm der Lösung 100 g frischen Pilzen entsprechen, enthalten also 100 g frische Rißpilze 366 mg reines

Muskarin. Wenn nun nach Harmsen 525 mg Muscarin. pur. die tödliche Dosis per os für einen 70 kg schweren Menschen darstellen, würde die in 150 g unserer Pilze enthaltene Giftmenge von 549 mg Muscarin. pur., per os dargereicht, vollauf genügen, einen erwachsenen Menschen zu töten. Wie gesagt, sind der Berechnung Mindestzahlen zugrunde gelegt, doch schon die berechnete Mindestmenge von 366 mg in 100 g frischer Pilzsubstanz steht ohne Beispiel da und übertrifft den Muskaringehalt der Fliegenpilze, aus denen bisher das natürliche Muskarin dargestellt wurde, um mehr als das 20fache. Harmsen berechnete den Muskaringehalt von 100 g frischen Fliegenpilzen im Mittel auf 16 mg und führt aus, daß schon hiernach die tödliche Fliegenpilzvergiftung keine reine Muskarinvergiftung sein kann, denn erst in rund 4 kg Fliegenpilzen wäre die per os tödliche Muskarinmenge enthalten.

Bei Verfütterung von 2—3 g frischer Rißpilze oder entsprechender Mengen der Muskarinlösung an Katzen stellten sich nach 20—30 Minuten typische Vergiftungserscheinungen ein, die aber naturgemäß nicht so stürmisch verliefen, wie bei subkutaner Injektion des Giftes. Die Pupillenverengerung ist bei Vergiftung per os keine vollständige. Durch das nach 1—1$^1/_2$ Stunden erfolgende Erbrechen wurde ein Teil des Giftes wieder aus dem Körper entfernt, worauf allmählich Besserung eintrat. Meerschweinchen sind zu Fütterungsversuchen geeigneter, da sie wie alle Nager nicht erbrechen können. 0,2 ccm der Lösung = 0,73 mg Muscarin. pur. töteten, subkutan injiziert, ein 400 g schweres Meerschweinchen nach 1$^1/_2$ Stunden. Bei Verfütterung frischer Pilze ist ungefähr die 10fache Giftmenge, die also in 2 g Pilzen enthalten ist, erforderlich, um ein Meerschweinchen innerhalb einiger Stunden zu töten. Auch hierbei ist wie bei subkutaner Injektion keine merkliche Pupillenverengerung festzustellen, während die übrigen Zeichen einer Muskarinvergiftung sehr deutlich ausgeprägt sind. Kleine Atropinmengen wirken bei Meerschweinchen sowohl bei subkutaner als stomachaler Beibringung des Giftes lebensrettend.

Im Hinblick auf den Knollenblätterschwamm und den Fliegenpilz, die mehrere Gifte enthalten, liegt auch hinsichtlich der Rißpilze die Frage nahe, ob sich außer Muskarin noch andere Gifte in ihm nachweisen lassen. Ich konnte solche nicht feststellen, soweit die geringen Pilzmengen ein Urteil gestatten: Wässerige und mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte Extrakte aus frischen und getrockneten Pilzen zeigten wie der alkoholische Extrakt nur reine Muskarinwirkung. Die gesamten Preßrückstände wurden an zwei

junge Katzen verfüttert und erwiesen sich als völlig unschädlich; insbesondere konnte in den Preßrückständen des alkoholischen Auszuges kein dem Harmsenschen Fliegenpilztoxin ähnliches rauschartig wirkendes Krampfgift nachgewiesen werden. Wird durch vorherige Atropinisierung die Muskarinwirkung ausgeschaltet, so treten selbst bei Anwendung mehrfach tödlicher Mengen der wässerigen und alkoholischen Extrakte keine Vergiftungserscheinungen ein, die auf ein andersartiges Gift schließen lassen. Wie erinnerlich, wurde die Muskarinlösung vor dem Gebrauch mit Äther ausgeschüttelt, um möglicherweise vorhandene »atropinartige Basen«, wie Kobert solche in nordischen Fliegenpilzen fand, abzuscheiden. Der nach Verdunstung des Äthers mit wenig schwach schwefelsäurehaltigem Wasser aufgenommene Rückstand zeigte keine atropinartige Wirkung bei Prüfung am Katzenauge, an dem in Muskarinstillstand befindlichen Froschherz sowie nach subkutaner Injektion bei einer jungen Katze. Von einer blutlösenden Wirkung war bei intravenöser Injektion eines mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Extraktes aus frischen Pilzen beim Kaninchen nichts zu bemerken; bei Meerschwein und Katze blieb nach subkutaner Injektion ebenfalls jede Hämolyse aus.

In der nach Harmsen dargestellten Muskarinlösung können, abgesehen von Cholin, »andere muskarinartig wirkende Ammoniumbasen als ausgeschlossen gelten«. Wie R. Böhms[1]) Untersuchungen lehren, bewirkt Cholin in Mengen von 25—100 mg beim Frosch allgemeine Lähmung, Aufhören der Atmung, sehr starke Pupillenverengerung, hat jedoch keinen erheblichen Einfluß auf die Herzkontraktionen. Bei der Katze rufen Dosen unter 300 mg, abgesehen von rasch vorübergehendem unerheblichen Speichelfluß niemals deutliche Vergiftungserscheinungen hervor. 300 mg Cholin bewirken starken Speichelfluß und sehr bald völlige Paralyse. Dabei ist die Atmung nicht dyspnoisch, die Pupillen verengen sich nicht, die Lähmung geht bald wieder zurück. Ganz abgesehen davon, daß das Vergiftungsbild des Cholins sich von der Muskarinvergiftung völlig unterscheidet, kommt eine Nebenwirkung des Cholins für unsere Versuche schon deshalb nicht in Frage, da die in unserer Lösung vorhandene Trockensubstanz viel zu klein ist, als daß die zu einer Vergiftung erforderlichen Cholinmengen darin enthalten sein könnten. Durch mehrfache Wägungen wurde nämlich die Trockensubstanz in 5 ccm der Muskarinlösung im Mittel zu 30 mg bestimmt. Von dieser Gewichtsmenge

1) R. Böhm, Über das Vorkommen und die Wirkung des Cholins und die Wirkungen der künstlichen Muskarine. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 19.

würden mindestens 3,67 mg $\times$ 5 = 18,3 mg auf reines Muskarin — auf ein Muskarinsalz entsprechend größere Mengen — entfallen. In den für Frösche und Katzen giftigen und tödlichen viel kleineren Mengen der Lösung können daher bestenfalls nur so geringe Cholinmengen vorhanden sein, daß durch sie eine störende Nebenwirkung nicht möglich ist.

Man könnte noch daran denken, daß die Lösung außer Muskarin auch das in diese Gruppe der Ammoniumbasen gehörige giftige Neurin enthielte, doch ist dieses Alkaloid aus wässerigen Lösungen in kleinen Mengen durch Äther ausziehbar, und müßte sich, wenn es in nennenswerter Menge vorhanden wäre, im Ätherrückstand und in der Lösung durch seine vom Muskarin abweichende Wirkung äußern. Weder die durch Neurin beim Säugetier hervorzurufende fortschreitende Lähmung, noch der beim Frosch nach der eben noch erträglichen Dosis von 1 mg auftretende eigenartige Lähmungszustand wurde bei den von uns angewandten Mengen der Muskarinlösung beobachtet.

Über die Sektionsbefunde bei den durch subkutane Injektion der Muskarinlösung vergifteten Katzen und Meerschweinchen kann ich mich kurz fassen. In rasch tödlich verlaufenden Fällen findet man akute Blähung der Lungen mit kleinen Blutaustritten, bisweilen auch interstitielles Emphysem. Das Herz ist schlaff, enthält dunkles Blut; Magen und Darm sind auffallend starr, kontrahiert, die Harnblase leer. Leber und Nieren sind gestaut. Die Speicheldrüsen erscheinen etwas dunkler als gewöhnlich. In länger sich hinziehenden Vergiftungsfällen treten dazu noch Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut. So zeigte die mit stark bluthaltigem Schleim bedeckte Dünndarmschleimhaut einer vergifteten, nach 3 Stunden verendeten Katze gegenüber dem Mesenterialansatz zahlreiche quergestellte dunkelrote Streifen, die in der Verlängerung der aus dem Mesenterium eintretenden Gefäßstämmchen lagen und etwa den halben Umfang des Darmrohres umfaßten. Auch die Magenschleimhaut war dunkelrot gefleckt, während der mit bluthaltigem Schleim gefüllte Dickdarm eine blasse Schleimhaut aufwies. Die fleckige und streifige Rötung der Schleimhaut wird, wie das Mikroskop zeigt, ganz vorzugsweise durch pralle Füllung der stark erweiterten und geschlängelten Schleimhautkapillaren bedingt. Im Dünndarm sind besonders die Endschlingen der Zotten betroffen. Die obere Hälfte der hyperämischen Zotten ist ihres Epithels völlig beraubt, und man sieht in dem die Zotten umhüllenden bluthaltigen Schleim zahlreiche abgestoßene und verquollene Epithelien und Epithelverbände, außerdem

Leukocyten. Die während der Muskarinvergiftung auftretenden Epitheldesquamationen wurden bereits von R. Böhm[1]) 1883 beobachtet. Er fand bei subkutan vergifteten Katzen, daß die per anum entleerten weißen Schleimmassen »aus teils isolierten Epithelien, teils größeren zusammenhängenden handschuhfingerförmigen Epithelschläuchen bestehen«. Eine ähnliche ausgedehnte Abstoßung des Dünndarmepithels sah Böhm bei der akuten Arsenvergiftung. Je längere Zeit bis zum Tode verstreicht, um so ausgebreiteter sind die beschriebenen Veränderungen. Weite Strecken der Darmschleimhaut sind dann tiefrot verfärbt, und man findet jetzt mikroskopisch auch Blutaustritte im Gewebe der Zotten. Vermutlich beruhen die geschilderten Veränderungen auf Gefäßschädigungen infolge der Kreislaufstörungen, die bei der hochgradig gesteigerten funktionellen Inanspruchnahme des Dünndarmes hier besonders deutlich zum Ausdruck kommen. In der Dickdarmschleimhaut sind nur mikroskopisch erweiterte und stark gefüllte Kapillarschlingen nachzuweisen. Ob die Schleimhautveränderungen vielleicht auch mit einer Ausscheidung des Alkaloides in den Magen-Darmkanal zusammenhängen, müßte durch besondere Versuche geprüft werden.

Werfen wir nun noch einen Blick auf die wenigen in der Literatur niedergelegten Erfahrungen über Vergiftungen durch Inocybearten! Ältere wissenschaftliche Pilzwerke führen die Inocybe rimosa (früher Agaricus rimosus oder Hebeloma rimosum genannt) als giftig an. Der um die Pilzforschung verdiente Botaniker Persoon[2]) bezeichnet in seiner 1818 erschienenen Abhandlung über die eßbaren Schwämme den Agaricus rimosus als sehr gefährlich und erwähnt in einer Anmerkung, daß nach dem Bericht des Professors Balbis eine ganze Familie in Turin durch diesen Pilz vergiftet wurde. Über die Vergiftungserscheinungen erfahren wir nichts. Der Prager Arzt und Physiologe I. V. Krombholz[3]), der in den Jahren 1831—1846 ein großes Pilzwerk herausgab und zahlreiche Tierversuche mit giftigen Pilzen anstellte, erwies die Schädlichkeit des Agaricus rimosus, des »rissigen Blätterschwammes« durch einen Versuch am Meerschweinchen. Von den nach Fütterung mit sehr geringen Mengen des Pilzes sich einstellenden Krankheitszeichen wird nur ganz allgemein gesagt, daß die gewöhnlichen, bei heftig wirkenden giftigen

1) R. Böhm, Über toxische Darmepithelexfoliation. Virchows Archiv 1883, Bd. 92.

2) C. H. Persoon, Traité sur les champignons comestibles, Paris 1818, S. 162.

3) I. V. Krombholz, Naturgetreue Abbildungen und Beschreibungen der eßbaren, schädlichen und verdächtigen Schwämme. Prag 1831.

Pilzen vorkommenden Erscheinungen auftraten: Um so ausführlicher ist der Sektionsbefund des vergifteten Tieres, dem an wichtigen Feststellungen zu entnehmen ist: Hornhaut feucht, After mit weichen Exkrementen verunreinigt, Magen und oberer Dünndarm stark injiziert, mit zahlreichen Schleimhautekchymosen. Nieren und Nebennieren sehr blutreich, in den Lungen Ekchymosen. Herz und Aorta stark blutgefüllt. Speicheldrüsen dunkler gefärbt als gewöhnlich. Die erste genaue Beschreibung einer Vergiftung beim Menschen verdanken wir dem Koburger Stadtphysikus F. Staude[1]), der über die Vergiftung dreier Personen und eines Hundes durch Agaricus rimosus berichtet: Der etwa 30jährige Mann fühlte ungefähr 3/4 Stunden nach dem Genuß dieser Schwämme, welche unter Kartoffelgemüse gekocht waren, ein Zusammenlaufen von Wasser im Munde, bald darauf heftigen Drang zum Urinieren mit nur sparsamem, schmerzhaftem Erfolg und zugleich eine Wärme und Eingenommenheit des Kopfes, wie nach dem Rauchen einer starken Zigarre. Diese Beschwerden wurden immer heftiger, und es gesellte sich noch andauernder Stuhldrang mit nur wenig diarrhoischem Abgang hinzu. Der Körper bedeckte sich mit Schweiß, die Glieder zitterten, die Pupillen verengten sich; Patient fühlte die Augen wie verschleiert und konnte erst nach mehrmaligem Auf- nnd Zuschlagen der Lider Gegenstände deutlich erkennen. Ein schnell erregtes Erbrechen und Förderung des Stuhlganges milderte die Erscheinungen und führte binnen 24 Stunden zur Genesung. Doch blieb noch einige Tage eine fühlbare Abspannung zurück. Zwei Frauen, welche von demselben Gericht mitgegessen hatten, wurden in höherem Grade von den gleichen Symptomen befallen, nur fehlten die Harnbeschwerden. Erbrechen konnte nur langsam durch die größten Gaben der Brechmittel erzielt werden. Die Genesung ging langsam vonstatten. Ein Hund, der vorzugsweise das Fleisch gefressen hatte, welches in dem Pilzgemüse mitgekocht worden war, fing nach 1/2 Stunde an zu erbrechen, hatte heftiges Kollern im Leibe und verendete nach 2 Stunden unter Krämpfen und Zuckungen. Nachdem Schmiedeberg 1869 das Muskarin entdeckt und in seinen chemischen und physiologischen Eigenschaften geprüft hatte, deutete Th. Husemann[2]) den Staudeschen Vergiftungsfall als Muskarinvergiftung. Diese Anschauung wurde auch von Kobert übernommen und ging so in einige toxikologische Werke über. Man findet daselbst die Rißpilzvergiftung gemäß Husemanns

1) F. Staude, Die Schwämme Mitteldeutschlands, 1858.

2) Th. Husemann, Artikel Pilzvergiftung in Eulenburgs Realenzyklopädie 1898, III. Aufl.; s. auch Handbuch der Toxikologie 1862.

alter Einteilung der Pilzvergiftungen in Mycetismus intestinalis, choleriformis und cerebralis, als eine Form des Mycetismus cerebralis aufgeführt. Diese Bezeichnung trifft wohl für die Vergiftung durch Koberts »Pilzatropin« und Harmsens »Pilztoxin« zu, die, beide im Fliegenpilz vorkommend, vorwiegend zerebrale Symptome hervorrufen, paßt aber nicht für die reine Muskarinvergiftung, die deshalb auch als Mycetismus muscarinicus abgetrennt wurde.

Aus dem Jahr 1899 liegt ein von Delobel[1]) veröffentlichter Vergiftungsfall vor, den Harmsen nach dem ihm zugänglichen Referat als Fliegenpilzvergiftung ansprach. Nach Durchsicht der Originalarbeit ist jedoch Fliegenpilzvergiftung ganz unwahrscheinlich, da Delobel die Pilze als »Champignons faux-mousserons und agarics brûlants« bezeichnet, die unserem Nelkenblätterschwamm, auch Suppenpilz genannt (Marasmius oreades) bzw. dem brennenden Schwindling (Marasmius peronatus) entsprechen dürften. Da Krombholz schon darauf hinweist, daß der Rißpilz mit dem Nelkenblätterschwamme verwechselt werden könne, da andererseits das von Delobel mitgeteilte Vergiftungsbild ganz einer reinen Muskarinvergiftung entspricht, könnte man viel eher an eine Vergiftung durch Inocyben denken: Der 52jährige Patient wurde $4^1/_2$ Stunden nach dem Genuß der Pilze schweißbedeckt, heftig zitternd und mit röchelnder Atmung vom Arzte angetroffen. Körper ganz kalt, Pupillen stark verengt, Puls klein, außerordentlich langsam, 24 in der Minute, kein Erbrechen, kein Durchfall trotz Tenesmus. Durch Atropin und Kochsalz subkutan rasche Besserung.

Clark und Smith[2]) wiesen 1913 in der Inocybe infida (Syn. Inocybe umbratica, weißlicher Faserkopf) einen Stoff nach, der am freigelegten Herzen von Fröschen und Schildkröten charakteristische Muskarinwirkung zeigte.

Von besonderer Wichtigkeit ist ein tödlicher Vergiftungsfall durch Inocybe frumentacea (weinroter Rißpilz), der sich 1916 in Aschersleben ereignete und von Dittrich[3]) mitgeteilt wurde: Die von dem Lehrer B. gesammelten Pilze wurden in reichlicher Menge zubereitet. Seine Frau kostete vor dem Mittagessen nur einige Stückchen und

1) Delobel, De l'empoisonnement par les champignons. La presse médicale 1899, Nr. 78, S. 193.

2) Clark, E. D. and Smith, C. S., Toxicological studies on the Mushrooms Clitocybe illudens and Inocybe infida. Mycologia 1913, V; ref. Bot. Zentralblatt 1915, Bd. 129.

3) G. Dittrich, Ein Todesfall nach dem Genuß von Inocybe frumentacea. Berichte der Deutsch. Botan. Gesellschaft 1916, Bd. 34.

etwas Soße, und verspürte nach 20 Minuten starken Schweißausbruch, Schwindel und Übelkeit. Trotzdem verzehrte ihr Mann und das Dienstmädchen das ganze Pilzgericht. Das Mädchen erkrankte bald darauf mit heftigem Schweißausbruch und hochgradigem Übelsein, konnte jedoch Erbrechen erregen und genas. B. hatte die gleichen Beschwerden, dazu noch Leibschmerzen. Ein Brechmittel, das eine reichliche Stunde später vom Arzte verabreicht wurde, blieb unwirksam. Es stellten sich Magenkrämpfe und Kältegefühl ein. Um 11 Uhr nachts Spülung des Magens, früh 3 Uhr tödlicher Ausgang unter heftigen Schmerzen. In den letzten Stunden soll Erblindung bestanden haben, das Bewußtsein aber bis zum Tode erhalten geblieben sein. Von einer Leichenöffnung wird nichts berichtet.

In neuester Zeit endlich hat Dittrich[1]) einen weiteren schweren Vergiftungsfall, vielleicht durch Inocybe repanda, dem rosafuchsigen Faserkopf, verursacht, mitgeteilt, der sich auch im Jahre 1916 ereignete: Der Göttinger Pilzkundige F. versuchte zunächst ein Exemplar, ohne zu erkranken, und holte am folgenden Tage von der gleichen Stelle etwa 10—12 Stück, die er mit drei anderen Personen aß. Nach 3 Stunden traten Flimmern vor den Augen und stechende Schmerzen in der Harnröhre ein, Erbrechen glückte nach langer Mühe, gleichzeitig stellte sich Durchfall ein. In der gleichen Weise erkrankte auch sein Sohn, der zudem klagte, daß er nichts mehr sehen könne. Auch den beiden anderen Teilnehmern bekamen die Pilze sehr schlecht, doch trat nach dem Erbrechen Genesung ein.

Neuestens soll nach einer kurzen Mitteilung von Herrmann[2]) eine Vergiftung durch Inocybe sambucina, den fliederweißen Rißpilz, in Göttingen vorgekommen sein.

Aus der kleinen Zahl der Veröffentlichungen kann nicht ohne weiteres auf ein seltenes Vorkommen der Vergiftung durch Inocyben geschlossen werden, denn viele Pilzvergiftungen dringen nicht an die Öffentlichkeit, und viele bleiben ungeklärt, besonders wenn, wie so häufig, Mischgerichte von Pilzen genossen werden. Die mitgeteilten Vergiftungsfälle stimmen in ihren Erscheinungen untereinander und mit unserer Beobachtung weitgehend überein, so daß die Annahme berechtigt ist, daß auch bei ihnen eine Muskarinwirkung vorliegt. Mag auch der Giftgehalt der Pilze je nach Witterung und Standort schwanken, so scheint er allem Anschein nach auch bei den genannten Inocyben recht beträchtlich zu sein. Wie sich die zahlreichen

1) G. Dittrich, Über Vergiftungen durch Pilze der Gattung Inocybe und Tricholoma. Berichte der Deutsch. Botan. Gesellschaft 1918, Bd. 36.

2) E. Herrmann, Der Pilz- und Kräuterfreund 1919, Jahrg. III, Hft. 1.

übrigen Vertreter der Gattung Inocybe hinsichtlich ihrer Giftigkeit verhalten, ist nicht bekannt. Solange ihre Ungiftigkeit nicht erwiesen ist, muß eine Gattung, der so giftige und schwer unterscheidbare Pilze angehören, als höchst verdächtig und gefährlich bezeichnet werden. Die Neigung mancher Pilzfreunde und Pilzkundigen, die Zahl der giftigen Pilze möglichst herabzudrücken, und am liebsten sämtliche Giftpilze an den Fingern einer Hand herzuzählen, ist angesichts der Kritiklosigkeit sehr vieler Pilzsucher recht bedenklich. Nicht eindringlich und nicht oft genug kann vielmehr dem Volke eingeprägt werden, daß es nur solche eßbare Pilze sammeln soll, die es in allen Merkmalen genau kennen gelernt hat.

Zusammenfassung.

1. Durch den Genuß eines zur Gattung Inocybe gehörenden Frühsommerpilzes, der botanisch die Merkmale der Inocybe frumentacea und Inocybe sambucina vereinigt, erkrankte eine Familie unter den Zeichen einer reinen Muskarinvergiftung.

2. Aus dem Pilze konnte eine sehr wirksame Muskarinlösung dargestellt werden, die im Tierversuch alle Erscheinungen einer typischen, mit dem Schmiedebergschen Fliegenpilzmuskarin völlig übereinstimmenden Muskarinvergiftung hervorrief. Andere Gifte waren nicht nachzuweisen.

3. Durch Auswertung im Katzenversuch wurde der Muskaringehalt der Pilze als sehr erheblich festgestellt (mindestens 0,36 g in 100 g frischen Pilzen); er übertrifft den Muskaringehalt des Fliegenpilzes um mehr als das 20fache.

4. Durch verhältnismäßig sehr geringe Pilzmengen kann hiernach eine tödliche Vergiftung bewirkt werden.

5. So schwer die Vergiftungserscheinungen sind, so leicht lassen sie sich im Tierversuch durch Atropin beseitigen oder durch vorherige Atropingaben verhüten. Neben Atropin sind bei lange sich hinziehender Vergiftung Kochsalzinfusionen von Vorteil.

6. Außer der untersuchten Inocybe zeigten nach Literaturangaben Muskarinwirkung 1. Inocybe rimosa, 2. Inocybe frumentacea (tödliche Vergiftung), 3. Inocybe sambucina, 4. Inocybe infida, 5. Inocybe repanda?

Nachtrag.

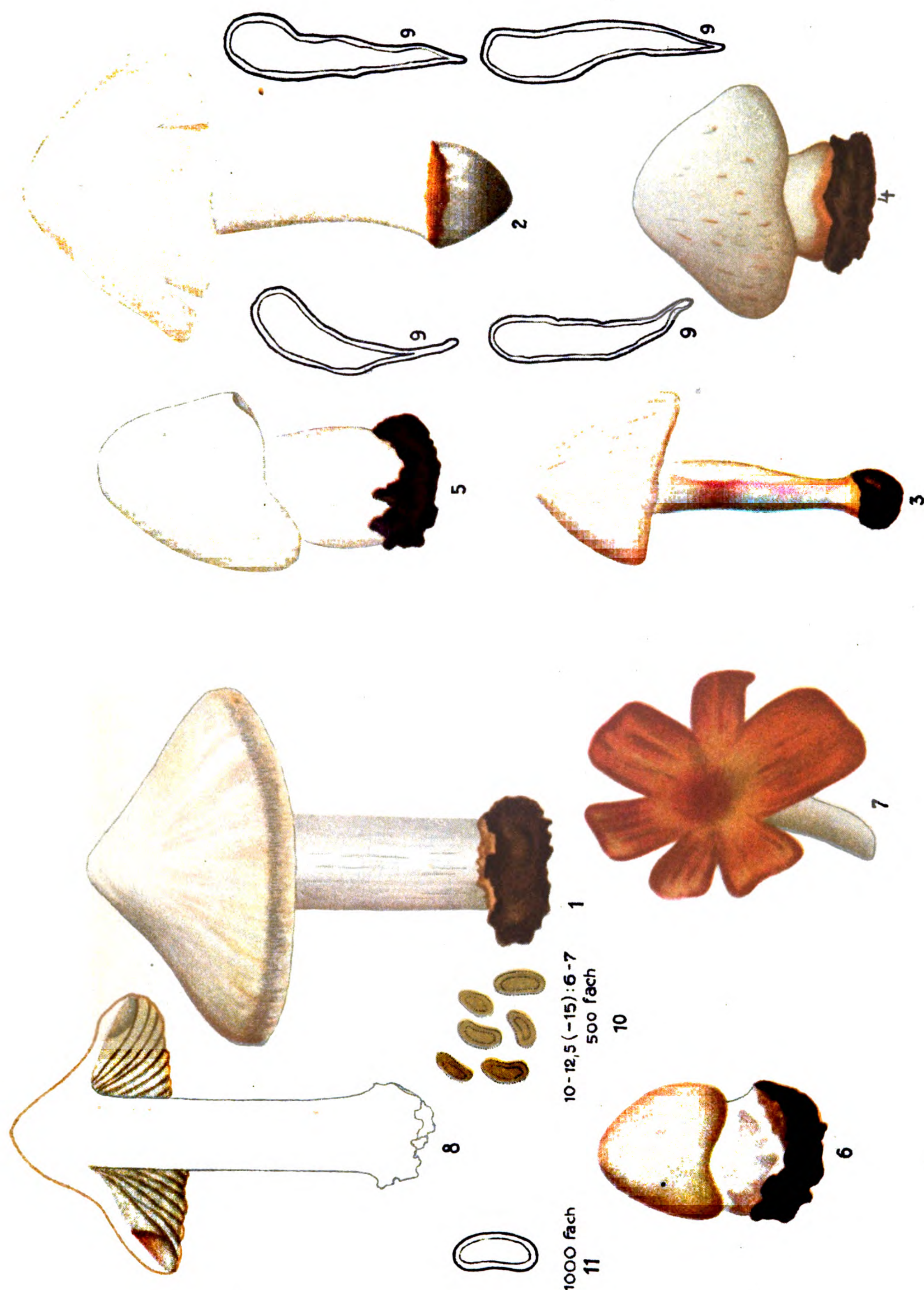
Die Veröffentlichung meiner im Herbste 1919 abgeschlossenen Arbeit kann erst jetzt erfolgen, da die beigegebene farbige Tafel nicht eher fertiggestellt werden konnte.

Inzwischen haben sich mehrere namhafte Pilzforscher (Bresadola, Ricken, Romell) eingehend mit der botanischen Stellung der fraglichen Inocybe befaßt, die den Münchner Vergiftungsfall verursachte. Nach der neuesten zusammenfassenden Abhandlung Söhners (Pilz- und Kräuterfreund, 3. Jahrg., Hft. 12, 1920) ist die strittige Inocybe als eine neue Art erkannt und von Ricken Inocybe lateraria, ziegelroter Rißpilz genannt worden. Zugleich ist es sehr wahrscheinlich geworden, daß auch dem von Dittrich (a. a. O.) veröffentlichten tödlichen Ascherslebener und ebenso dem von Herrmann (a. a. O.) erwähnten Göttinger Vergiftungsfall die Inocybe lateraria zugrunde lag und nicht, wie seinerzeit angenommen wurde, die I. frumentacea bzw. I. sambucina. Hiernach wäre über das toxikologische Verhalten der beiden letztgenannten Inocyben vorläufig nichts bekannt.

Tafelerklärung.

1. Vollexemplar, das ziemlich helle Farbe aufwies.
2. Exemplar mit intensiver Hutfarbe und Knöllchen mit rotem Rand.
3. Ein in der Entwicklung gehemmtes Exemplar, das sich stark verfärbte.
4. Jugendliches Exemplar mit intensiver Rötung an der Stielbasis.
5. Sehr helles, jugendliches Exemplar mit zartem Rosaschimmer.
6. Jugendliches Exemplar mit ausgeprägter Rotfärbung.
7. Altes Exemplar mit stark zerschlissenem roten Hut und sehr hellem Stiel.
8. Durchschnitt mit Lamellen.
9. Cystiden, 500 fach.
10. Sporen, 500 fach.
11. Spore, 1000 fach.

(Söhner.)



Dr. Fahrig. Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig. Soehner pinx.

XII.

Aus dem klinischen Institut der II. medizinischen Klinik München.
(Direktor: Prof. v. Müller.)

Bakterien und Blutfarbstoff[1]).

Von

Prof. Dr. H. Kämmerer.

(Mit 1 Abbildung, 1 Schema und 3 Tafeln.)

I. Beeinflussnng des Blutfarbstoffs durch Bakterien.

1.

Über das Schicksal des aus den Blutkörperchen frei gewordenen Blutfarbstoffs im gesunden und kranken Körper sind wir trotz mancher wichtigen Ergebnisse in vieler Hinsicht doch noch recht lückenhaft unterrichtet. Wir kennen wohl die Beziehungen des Blutfarbstoffs zum Bilirubin, wir wissen, daß Methämoglobin, Hämatin, Porphyrine im Organismus bei verschiedenen krankhaften Zuständen beobachtet werden. Die ursächlichen Zusammenhänge für das Auftreten solcher Produkte sind uns aber in vielen Fällen unklar, auch ist uns von tiefer abgebauten Derivaten nichts bekannt. Im besonderen wissen wir so gut wie nichts darüber, ob Bakterien imstande sind, im bakteriell erkrankten Körper einen mehr oder weniger weitgehenden Abbau des Hämoglobins herbeizuführen. Wir kennen von vielen Bakterien die Eigenschaft, in vitro das Blut zu hämolysieren und in der Blutagarplatte um die Kolonien herum völlig farblose Höfe zu bilden. Hauptsächlich letztere Erscheinung legt den Gedanken nahe, daß viele Arten zu einem tieferen Abbau des Farbstoffs befähigt seien, der auch im Körper in Erscheinung treten könnte. Der Nachweis solcher Produkte im Organismus dürfte aber mit nicht geringen

1) Etwas gekürzt vorgetragen in der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie zu München am 15. Juni 1920.

Schwierigkeiten verbunden sein, auch waren zunächst die Vorfragen zu diesem Problem in Angriff zu nehmen: Was geschieht in vitro mit dem Blutfarbstoff durch Bakterieneinwirkung, wie weit vermögen ihn die Mikroorganismen abzubauen, entsprechen insbesondere die glasklaren, völlig durchsichtigen Aufhellungen der Blutagarplatte etwa einer Zerstörung des Farbstoffmoleküls? Die nähere Kenntnis der Vorgänge in vitro wird uns dann auch vielleicht einige Rückschlüsse auf das Geschehen in vivo erlauben, uns zum mindesten Richtlinien für die einzuschlagenden Wege geben.

Das bequeme Wort »Hämolyse« hat, wie ja das bei solchen zur Gewohnheit gewordenen Begriffen häufiger der Fall ist, verhindert, die tatsächlichen Vorgänge näher zu analysieren. Einmal verstand man bisher darunter den Austritt von Blutfarbstoff aus den Blutkörperchen, wie er in erster Linie in flüssigen Medien gut zu beobachten ist, dann aber auch die eigentümliche völlige Aufhellung, das allem Anschein nach gänzliche Verschwinden des Blutfarbstoffs in der Umgebung von bestimmten sogenannten »hämolytischen« Bakterienarten.

Schärfer präzisiert 1914 Bärthlein[1]) die Vorgänge. Er kommt zur Ansicht, daß man unterscheiden müsse 1. zwischen reiner Hämolyse, bei der es sich nur um Austreten des Blutfarbstoffs aus der Blutkörperchenmembran handle und die nur in flüssigen Nährböden zu beobachten sei und 2. um Hämoglobinopepsie, wie Bärthlein das nannte. Er meint damit die erwähnte völlige Entfärbung auf Blutplatten, die er für eine Verdauung des Blutfarbstoffs hält, bei der die Blutkörperchenstromata aber erhalten bleiben sollen; 3. unter Hämopepsie versteht Bärthlein einen »völligen Abbau« des ganzen Blutes, des Hämoglobins mit Einschluß der Stromata.

In dieser Bärthleinschen Arbeit dürfte der jetzige Standpunkt der Frage dargestellt sein, so daß ich auf die sonstige Literatur nur bei gegebener Gelegenheit zurückzukommen brauche. Schon früher hatte übrigens van Loghem[2]) darauf aufmerksam gemacht, daß es notwendig erscheine, die Vorgänge in Blutagarkulturen in hämolytische und hämodigestive zu trennen. Bei der Hämodigestion würde der Blutfarbstoff »abgebaut«. Er glaubt, daß der Blutfarbstoff abgebaut werde, ohne daß er in unverändertem Zustand außerhalb der Blutkörperchen nachweisbar sei. Aber auch Bärthlein und van Loghem erschöpfen die noch offenen Fragen nicht. Der springende Punkt ist nach meiner Ansicht der: wird wirklich der

1) Zentrbl. f. Ba. Bd. 74.
2) Ebenda Bd. 57. 67, 70.

eigentliche Farbstoffanteil des Hämoglobins — also das Hämatin bzw. Hämochromogen — so weit zertrümmert, daß tiefere, farblose Abbauprodukte entstehen, oder ist der Vorgang anders zu erklären? Liegt vielleicht eine Art Leukoverbindung, eine farblose Modifikation des Blutfarbstoffs vor, oder handelt es sich etwa nur um vorwiegend physikalische Zustandsveränderungen in der gelatinösen Agarplatte? Zu letzterer Ansicht kommt Meinicke, der betont, daß mit der Auflösung der roten Blutkörperchen eine Aufnahme des Hämoglobins in die Kolonie Hand in Hand gehe. Man sähe daher auch nie eine eigentliche Hämolyse, eine durchsichtige Rotfärbung wie in Bouillonkulturen, sondern eine Aufhellung. Zu gleicher Zeit färbe sich die Kolonie allmählich, namentlich im Zentrum deutlich rotbraun. Es handle sich also im wesentlichen um eine Diffusionswirkung. Hierzu ist zu bemerken, daß man sehr häufig Aufnahme von Farbstoffen ohne Hofbildung sehen kann, wie ich das besonders an Hämatinagarplatten wahrnehmen konnte. Es ist keineswegs sicher, daß die Höfe alle durch Einwanderung von Hämoglobin in die Kolonie entstehen, da die Höfe oft schon am ersten Tag sehr stark sind, ehe man irgendeine Spur von Ablagerung in der Kolonie wahrnehmen kann. Meinicke geht auch nicht auf das Schicksal des Blutfarbstoffs selbst, ob er intakt bleibe oder verändert werde, ein.

Fragen wir uns zunächst, welche Beeinflussungen des Blutfarbstoffs in erster Linie in Frage kommen, so ergibt sich in der Hauptsache folgendes[1]):

1. Hämolyse im engeren Sinn, d. h. einfacher Austritt des Hämoglobins aus der Blutkörperchenmembran.
2. Verändernngen des Hämoglobins:
   a) Bildung von Methämoglobin;
   b) von alkalischem oder saurem Hämatin;
   c) von Hämochromogen;
   d) einer Leukoverbindung des Hämatins;
   e) Abbau des Hämatins zu eisenfreien Derivaten, zu Hämatoporphyrin und tieferen Abbaustufen.

Zunächst sei zur Frage der Hämolyse im engeren Sinn noch einmal betont, daß die Membranschädigung der Erythrozyten, die doch offenbar der Hämolyse zugrunde liegt, und die Fähigkeit der Hofbildung auf der Blutagarplatte nicht etwa identische und stets parallel verlaufende Vorgänge sind, wie das angenommen wurde. Es gibt nicht wenige Bakterienarten, welche die Eigenschaft der Hofbildung auf starren Nährböden zeigen, ohne die der Hämolyse auf flüssigen.

1) Vgl. das Schema des Blutfarbstoffs und seiner Derivate (S. 271).

So hat z. B. van Loghem nachgewiesen, daß die El-Tor- und Choleravibrionen beide mehr oder weniger die Blutagarplatte aufhellen, daß aber Choleravibrionen nie hämolytisch in flüssigen Kulturen wirken, El-Tor-Vibrionen immer. Der prinzipielle Unterschied beider Vorgänge wird aus dieser Beobachtung klar. Wahrscheinlich handelt es sich bei der Hämolyse, deren prinzipieller Vorgang die Läsion der Lipoidmembran der Blutkörperchen ist, um eine Art Lipasewirkung. Durch die Einbettung in die starre Agarmasse werden die Blutkörperchen übrigens zweifellos stark geschädigt, so daß in der Blutagarplatte von der Hofbildung abgesehen, auch hämolytische Vorgänge selbst bei solchen Bakterienarten eine Rolle spielen, die Blutbouillon nicht hämolysieren.

2. Methämoglobinbildung.

Da durch zahlreiche oxydierende und auch reduzierende Substanzen das Oxyhämoglobin in Methämoglobin übergeführt werden kann — ich erinnere nur an die bekannten Blutgifte Kalichloric., Nitrobenzol, Phenazetin usw. — ist zu erwarten, daß auch Bakterienarten diese Umwandlung bewirken könnten. Nun ist schon lange bekannt, daß Oxyhämoglobin in der Kälte ziemlich lange unverändert haltbar ist, daß aber dann eine allmähliche Umwandlung in das chemisch sehr nahe verwandte Methämoglobin eintritt. Es ist fraglich, ob bei dieser allmählichen Spontanumwandlung Bakterien eine Rolle spielen.

Hier verdienen die Untersuchungen L. von Liebermann jun.[1]) Erwähnung, der zeigte, daß in sterilen Blutaufschwemmungen bei vollkommenem Ausschluß von Bakterien selbst nach Monaten keine Reduktion des Oxyhämoglobins stattfindet, daß es lange unverändert bleibt, dann aber eine allmähliche Umsetzung in Methämoglobin erfolgt, daß aber sämtliche untersuchten Bakterien und höheren Pilze und zwar nur in lebendem Zustand Oxyhämoglobin reduzieren.

Mit Rücksicht auf die bekannte schwere Schädigung, die der Organismus durch Methämoglobinbildung erfährt, ist es besonders wichtig zu wissen, ob eine rasche Umwandlung auch durch bakterielle Infektionen erfolgen kann. Über Methämoglobinbildung durch Bakterien in vitro existiert eine ausführliche Arbeit von Grüter[2]), in der dargetan wird, daß alle Streptokokkenarten, einschließlich Streptococcus lanceolatus Methämoglobin bilden, von anderen Arten aber nur Vibrio cholerae.

Es schien mir angezeigt, diese Erscheinung an einer Reihe von Arten noch einmal zu überprüfen, wobei ich besonders auf einen

1) Zentrbl. f. Ba. Bd. 50.

2) Ebenda.

einwandfreien Nachweis des Methämoglobins achtete. Ich prüfte den Farbstoff mit dem Steinheilschen Spektroskop. Um eine Verwechslung des Streifens in Rot zu vermeiden, wurde stets in nicht mehr als reagensglasdicker Schicht geprüft und durch Alkalisierung mit Sodalösung noch weiterhin festgestellt, ob das Spektrum des alkalischen Methämoglobins einwandfrei zu sehen ist.

Die Bakterien wurden in 10% Blutbouillon verimpft (1,0 Blut auf 10,0 Bouillon), die Kulturen bei 37° bebrütet und täglich kontrolliert. Wesentlich schien mir zu sein, bei den nicht hämolysierenden Arten Blut zu verwenden, das durch Gefrieren und wieder Auftauenlassen lackfarben gemacht war. Nimmt man bei diesen Arten unverändertes Blut, so setzen sich die Blutkörperchen zu Boden, ohne daß eine stärkere Einwirkung der Bakterien stattfinden kann.

Die folgende Tabelle gibt über die untersuchten Arten Aufschluß:

B. coli	O	V. Metschnikoff	O
B. typhi	O	B. fluor. liquef.	O
B. parathypi B	O	B. pyocyan.	O
B. pseudodys. Y	O	Streptoc. long. haem.	M
B. pneum. Friedländer	O	Streptoc. viridans Pneumococcus	M
B. proteus	O	Verschiedene Staphylokokkenarten	O
B. proteus Felix Weil	O	Verschiedene Sarcinearten	O
B. prodigiosus	O	B. mesenteric. vulgaris	O
Vibrio Du	O	B. subtilis	O
		B. megatherium	O
Vibrio De	O	B. anthracis	O
		Actinomyces bovis	O
		Bierhefe	O

O = Oxyhämoglobin. M = Methämoglobin.

Länger als 8 Tage wurde nicht untersucht, da bei längerem Herumstehen an und für sich Methämoglobinbildung möglich ist. Die Methämoglobinbildung trat bei Streptokokken und Pneumokokken meist sehr rasch, spätestens nach 4 Tagen auf, bei allen übrigen Arten auch nach 8 Tagen und länger nicht.

Mit was für einer eigenartigen Beschaffenheit diese Fähigkeit der Streptokokkengruppe zusammenhängt, bedarf noch der Klärung, ist aber nicht Aufgabe vorliegender Untersuchung. Doch sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß für die Methämoglobinbildner nach Lyall[1]) das Vergärungsvermögen von Raffinose charakteristisch ist. Der Gedanke ist naheliegend, daß bei dieser Eigenschaft der

1) Journal of med. Research 1914, Vol. 30.

Streptokokkengruppe in Fällen von Streptokokkensepsis vielleicht Methämoglobin auch im Serum der Kranken nachgewiesen werden könnte. Grüter versuchte den Nachweis, aber selbst bei stärkster Streptokokken- und Pneumokokkeninfektion gelang er ihm nicht. Es ist allerdings fraglich, ob die Bakterien imstande sind, auch im lebenden Organismus diese Verwandlung des Blutfarbstoffs vorzunehmen. Jedenfalls wies Blake[1]) nach, daß Serum schon in vitro hemmend auf die Methämoglobinbildung von Streptokokken einwirkt. Es wäre aber immerhin denkbar, daß die Methämoglobinbildung in vivo zwar stattfindet, aber so geringfügig ist, daß sie dem Nachweis entgeht.

Eine andere Frage dieses Zusammenhangs schien mir einer Lösung zugänglich. Im Sputum der Pneumoniekranken befinden sich zahlreiche Pneumokokken, sehr oft in Reinkultur und meist reichlich Blut. Dieses Blut ist sehr häufig von rostfarbener Beschaffenheit. Sollte hier nicht eine Umwandlung in Methämoglobin durch die Bakterien stattgefunden haben? Ich untersuchte in mehreren Fällen das rostfarbige Sputum frischer Pneumoniefälle spektroskopisch. Es ist das viel schwieriger, als es im ersten Moment erscheinen mag. Das dem glasigen Schleim beigemengte Blut ist doch meist recht verdünnt, so daß in dünner Schicht, etwa von Reagensglasdicke, ein brauchbares Spektrum nicht zu erzielen ist. In dickerer Schicht ist aber die Lichtdurchlässigkeit eine sehr herabgesetzte. Eine irgendwie eingreifende Behandlung verbietet sich von selbst. Ich habe schließlich das Sputum nur mit etwas Wasser verdünnt, gemischt so gut es ging, und in einer Schichtdicke von etwa 3—4 cm (Meßzylinder) untersucht.

In zwei Fällen konnte ich und die im Laboratorium gerade anwesenden Personen den für Methämoglobin charakteristischen Streifen im Rot erkennen.

3.

Gerade an dem Beispiel des Streptokokkus stellen wir besonders sinnfällig ein merkwürdig gegensätzliches Verhalten zwischen flüssigen Nährböden und Blutagarplatten fest. Dort ergibt sich nur immer wieder Methämoglobinbildung ohne Farbstoffverlust, ohne Aufhellung. Hier sehen wir besonders ausgeprägt völlig farblose, glasklare Höfe um die Kolonien herum. Haben wir hier zwei völlig wesensverschiedene chemische Vorgänge, liegt wirklich im Agar ein viel weiterer Abbau des Blutfarbstoffs vor?

Ehe wir die Lösung der letzteren Frage versuchen oder vielmehr um dieser Lösung näher zu kommen, bedarf es der Untersuchung,

1) Journal of exp. Med. 1916, Vol. 24.

welche Bakterienarten denn die Hofbildung auf der Blutplatte zeigen. Wir hörten schon, daß sie mit der Fähigkeit, die Erythrozytenmembran zu lösen, nichts zu tun hat.

Finden wir an den »hofbildenden« Arten noch andere charakteristische Eigenschaften, haben sie vielleicht irgendein gemeinsames Merkmal? Schon van Loghem hat für choleraähnliche Vibrionen nachgewiesen, daß die Stärke der Hofbildung auf der Blutagarplatte Hand in Hand mit der Stärke der Gelatineverflüssigung geht.

Weiterhin hat Schumacher[1]) diese Frage bearbeitet. Schumacher geht von dem Gedanken aus, daß zur Erklärung der Hofbildung die Hämolyse allein nicht genügt, »außer diesem Prozeß müsse zur Entstehung eines hellen Hofes die Umwandlung des durch Hämolyse ausgetretenen Hämoglobins in einen farblosen Körper, also eine Reduktion erfolgen, erst dann werde der für das Auge deutlich sichtbare Hof auftreten können«. Schumacher kommt dann im weiteren Verlauf seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß alle Bakterien eine Hofbildung verursachen, die Verflüssigungsvermögen für Gelatine besitzen, was er an allen möglichen Bakterien nachweist. Er zweifelt nicht, daß die Hofbildung eine Wirkung von proteolytischen Fermenten ist.

Wir werden weiter unten näher darauf eingehen, daß eine Reduktion zu einem farblosen Körper nicht in Frage kommen dürfte. Aber daß die Hofbildung von der tryptischen Wirkung abhängig ist, kann nicht bezweifelt werden. Schon ehe ich Kenntnis von der Schumacherschen Arbeit hatte, war mir diese Vermutung aufgestiegen und ich prüfte die folgenden als Träger tryptischer Fermente bekannten Arten auf ihre »hämodigestiven« Fähigkeiten:

Staphylokokken, Sarcinearten, B. fluorescens liquefaciens, B. violaceus, B. subtilis, B. megatherium, B. anthracis, Actinomyces, Vibrioarten, B. proteus, B. prodigiosus, B. pyocyaneus.

Alle zeigten auf der Blutplatte farblose Höfe. Umgekehrt haben die Bakterienarten ohne tryptisches Ferment auch keine hofbildende Fähigkeit auf der Blutplatte, wie z. B. die Typhus-Coligruppe. Aus dem Rahmen zu fallen scheinen nur die hämolytischen Streptokokken, die in der Regel keine Gelatineverflüssigung erkennen lassen, wenn auch verflüssigende Arten beschrieben sind. Allerdings wachsen die meisten dieser pathogenen Kokken bei Zimmertemperatur sehr kümmerlich, so daß vielleicht nur deswegen die Fermentbildung ausbleibt. Daß aber der Streptokokkus tatsächlich ein proteolytisches Ferment

1) Z. f. H. Bd. 54.

besitzt, das ergibt sich aus einer Arbeit von Pane[1]), der durch besondere Maßnahmen die Gelatine so herstellte, daß sie erst bei 30° schmolz. Er fand dann bei Streptokokkus pyogenes aus menschlichen Abszessen regelmäßig Verflüssigung der Gelatine, wenn er bei über 27° züchtete. Ferner studierte Rosenthal[2]) den Eiweißabbau von Staphylokokken, Streptokokken und B. coli durch Untersuchung der Aminosäureabspaltung. Er fand für alle drei relativ hohe Werte (Züchtung bei 37°) die für Staphylokokken und Streptokokken ziemlich gleich, für B. coli aber beträchtlich geringer waren. Es ist ja auch denkbar, daß das Globin des Blutfarbstoffs dem proteolytischen Ferment des Streptokokkus zugänglicher sein könnte als beispielsweise Gelatine. Der Parallelismus, daß proteasenbildende Bakterienarten auf der Blutplatte Höfe bilden, ist also durchgehend. Es wäre immerhin noch der Einwand möglich, daß alle die Bakterienarten gleichzeitig mit der Protease eben auch ein anderes Ferment, eine Reduktase oder dergleichen, das am Blutfarbstoff wirksam würde, bildeten. In dieser Erwägung war es mir ein naheliegender Gedanke, an Stelle von Bakterien Pankreastrypsin zu verwenden. Ich bediente mich des fein pulverisierten Trypsins-Grübler, das ich in Substanz auf die Blutplatte brachte. Es ist sofort festzustellen, daß die gleichen Höfe entstehen, wie etwa bei B. megatherium oder einem anderen, stark tryptisch wirkendem Bakterium. Während besonders bei langsamer Einwirkung und Zimmertemperatur der Hof rein weiß und glasklar ist, tritt bei Brutwärme Olivengrünfärbung (d. h. wie wir später sehen werden, Hämatinbildung) ein, die in der Mitte am stärksten ist und gegen den scharf abgesetzten, wie mit dem Locheisen herausgestanzten Rand des Hofes hin sich verliert. Auch mit Pepsinsalzsäure kann man diese Höfe erzielen. Ist somit der Nachweis geliefert, daß nur das tryptische Ferment die Höfe bewirkt[3]), so wissen wir natürlich noch nichts darüber, was nun eigentlich mit dem Blutfarbstoff geschieht. Zunächst ist eine tryptische Verdauung seines Eiweißanteils des Globins, und damit die Bildung von Hämatin wahrscheinlich. Die olivengrüne Farbe, die bei den stärker wirkenden Arten und beim Trypsin rasch zum Vorschein kommt, bei alkalischer Reaktion der Nährböden spricht für alkalisches Hämatin.

---

1) Zentrbl. f. Ba. Bd. 16.

2) Ebenda Bd. 73.

3) Der Gedanke ist naheliegend, die sinnfällige Erscheinung der Hofbildung zu einer Methode der quantitativen Trypsin- und Antitrypsinbestimmung, besonders für die sonst so schwierig angreifbaren Bakterienproteasen auszubauen. Versuche darüber sind im Gange.

4.

Der Nachweis, daß tatsächlich alkalisches Hämatin gebildet wird, ist leicht zu führen. Wenn man z. B. Megatherium in eine 10%ige Blutbouillon einimpft und bei Bruttemperatur längere Zeit wachsen läßt, so wird der Farbstoff schließlich olivenbraungrün. Die spektroskopische Untersuchung ergibt die äußerst blassen, kaum sichtbaren Absorptionsstreifen des alkalischen Hämatins. Zum Zweck der Spektroskopie wird die 10%ige Blutbouillonlösung zehnfach mit Wasser verdünnt, man hat dann eine 1%ige Blut- bzw. Hämatinlösung. In der gleichen Weise verdünnt man die inzwischen im Eisschrank aufbewahrte unbeimpfte Kontrollblutbouillon. Bei dieser sieht man in Reagenzdicke und 1%iger Verdünnung gut die Absorptionsstreifen des Hämoglobins, Methämoglobins usw. Außerdem wurde zur Kontrolle eine kolorimetrisch entsprechende Lösung chemisch reinen (von Prof. H. Fischer-Wien dargestellten) alkalischen Hämatins bereitet und spektroskopisch verglichen. Impft man das gleiche Bakterium auf eine 10% Blutagarplatte, vielleicht in mehreren streifenförmigen Kolonien, so tritt zunächst eine völlig weiße, durchsichtige Aufhellung um die Kolonie ein, bald färbt sich jedoch die Umgebung olivengrün, diese Grünfärbung nimmt zu, bis schließlich die rote Farbe völlig verschwunden und die ganze Blutplatte olivengrün gefärbt ist. Was ist das für ein Farbstoff? Hält man die Platte direkt ans Spektroskop, so sieht man keine Absorptionsstreifen mehr, die man gut gesehen hatte, so lange das Oxyhämoglobin noch unverändert war. Stellt man sich von der völlig grünbraungefärbten Platte einen wässerigen Auszug her, so findet man auch in dickerer Schicht nur die ganz schwachen Absorptionsstreifen des alkalischen Hämatins. Die Reaktion des Auszugs ist alkalisch. Auch der Farbencharakter der Lösung gleicht völlig dem einer einwandfreien alkalischen Hämatinlösung, die ich stets zur Kontrolle zur Hand hatte. Es läßt sich mit Sicherheit nachweisen, daß alkalisches Hämatin vorliegt.

Dieser Vorgang der Grünfärbung tritt mehr oder weniger schnell fast bei allen Bakterienarten ein, die ein einigermaßen kräftiges Trypsin bilden. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß hierdurch Abspaltung, bzw. Verdauung des Globins das Hämatin frei wird und in der Agarmasse suspendiert bzw. gelöst ist. Andere Bakterien, die ein weniger starkes tryptisches Ferment haben, z. B. Streptokokken und auch Staphylokokkenarten sind weder in der Blutbouillon, noch im Blutagar imstande, irgendwie nachweisbare Mengen von Hämatin zu bilden. Bei Streptokokken sieht man in

der Blutplatte meist eine rostbraune Verfärbung eintreten, deren wässeriger Auszug unter günstigen Umständen Methämoglobin nachweisen läßt. Vielfach scheint bei Streptokokken und analog sich verhaltenden hämolytischen Arten nach längerer Bebrütung nur der Farbstoff aus den Blutkörperchen frei geworden und in der ganzen Platte diffundiert zu sein. Immer tritt aber auch bei diesen Arten um die Kolonie herum der bekannte weiße Hof auf.

Läßt man stark hofbildende Bakterienarten, z. B. B. Megatherium bei Zimmertemperatur, statt bei Bruttemperatur wachsen, so tritt die Grünfärbung, d. h. die Hämatinbildung erst später ein, und die Höfe um die Kolonien bleiben relativ lange völlig weiß und glashell durchsichtig. Schließlich beginnt aber auch hier von der Kolonie her Grünfärbung, Hämatinbildung. Ich glaube schon diese Beobachtung spricht entschieden dafür, daß es sich bei den entfärbten Höfen nicht um einen Abbau über das Hämatin hinaus handelt, sonst wäre wohl eine so rasche Umbildung der entfärbten Stellen in alkalischem Hämatin nicht so ohne weiteres möglich. Das läßt viel eher an Leukoverbindung denken, aber eine hinreichende Beweiskraft können wir dieser Beobachtung nicht zusprechen. Weitere Untersuchungen sind notwendig.

5.

Wie verhalten sich die Bakterien, wenn man statt Blut dem Agar eine Lösung von reinem alkalischem Hämatin zusetzt? Über die Veränderungen, die ich auf solchen Hämatinplatten in der Verdünnung 1 : 1000 wahrnahm, sei folgendes bemerkt. Ich habe verschiedenartige Stämme teils hämolisierende, teils nicht hämolisierende auf Agarplatten, die 1 ‰ oder ½ ‰ Hämatin enthielten (Herstellung: 0,1 g Hämatin wird in 2 ccm $^1/_{10}$ n Natronlauge unter gelindem Erwärmen gelöst und dann 8 ccm destilliertes Wasser zugefügt. Diese Lösung wird im Dampftopf sterilisiert und dem Agar zugesetzt, etwa 1 ccm zu 10 ccm Agar) ausgestrichen. In Betracht kommen vor allem Staphylokokken, Streptokokken, Subtilis, Mesentericus vulgaris, Sarcine lutea, Pyocyaneus, B. Megatherium, Vibrio Metschnikoff, Fluor. liquefaciens, Suipestifer, Proteus, Diphtherie, Prodigiosus. Nach achttägigem gutem, zum Teil üppigem Wachstum lassen diese Stämme den Farbstoff unverändert, zeigen keinerlei Hofbildung. Bei vielen, nicht bei allen kann man erkennen, daß sie den Farbstoff in sich aufgenommen haben. Mit der Farbstoffaufnahme in die Kolonie ist nun keineswegs ein heller Hof, ein Farbstoffverlust in der Umgebung verbunden, ja oft hat man den Eindruck einer gewissen Verdunkelung (vielleicht nur durch Reaktionsänderung) der Umgebung z. B.

bei Staphylokokkus, Suipestifer. Gerade Staphylokokken hatten vielfach auf Hämatinplatten stark Farbstoff gespeichert ohne jede Aufhellung der Umgebung. Nie sieht man scharfe, wie mit dem Locheisen herausgestanzte Aussparungen wie beim Wachstum geeigneter Arten auf Blutplatten. Ich habe die Züchtung auf Hämatinplatten meist gleichzeitig mit Züchtung auf Blutplatten angestellt, z. B.

Bakterium	0,5% Hämatinplatte	5% Blutplatte
V. Metschnikoff	Etwas Farbstoffaufnahme in die Kolonie, keine Aufhellungszone	Deutlicher Aufhellungshof, keine deutliche Pigmentablagerung in der Kolonie.
B. Megatherium	Etwas Farbstoffaufnahme in die Kolonie, keine Aufhellungszone	Deutliche Aufhellung, Farbstoff als Pigment in der Kolonie.
Staphylococcus aureus	Ohne Aufhellungszone, schon etwas Pigmentaufnahme in die Kolonie	Starke Aufhellungszone.

Auch wenn man Hämatinplatten viel stärker verdünnt, sieht man keine Randaufhellung, und gerade bei den verdünnten Hämatinplatten ist die Anreicherung in den Kolonien in Form eines mehr rötlichbraunen als olivgrünen Pigmentes besonders sinnfällig (vgl. Abb. 3, Taf. I). Auch durch diese Beobachtung wird die Ansicht Meinickes unhaltbar, daß die weißen Höfe durch einfache Farbstoffaufnahme in die Kolonie zustande kämen, denn wir sehen hier starke Farbstoffsteigerung in der Kolonie ohne jede Hofbildung. Meinicke erklärt auch keineswegs mit der einfachen Pigmentaufnahme, warum nur ein Teil der Bakterien, bestimmte Arten, die Aufhellungshöfe bilden und nicht alle. Pigment nehmen doch auch nicht »hämodigestive« Bakterien auf, so konnte ich z. B. auf Mesohämatinagarplatten (vgl. später) beobachten, daß Typhus mehr Pigment aufgenommen hatte ohne Aufhellungszone als Vibrio Metschnikoff bei gleichzeitigem Wachstum. Letzterer wirkt aber »hämodigestiv«, ersterer nicht.

6.

Wäre auf einer Blutagarplatte, auf der eine größere Menge »hämodigestiver« Bakterien wachsen und ausgedehnte »Höfe« gebildet haben, wirklich ein Teil des Hämatins weiter abgebaut, so müßte sich beim Verarbeiten der ganzen Platte weniger Hämatin nachweisen lassen als in einer in gleicher Weise mit dem gleichen Blut hergestellten, aber unbeimpften Kontrollblutplatte. Zunächst ist aber auch hier das Verhalten in flüssigen Medien zu untersuchen.

10 % Blutbouillon (Erlenmeyerkölbchen zu 100 ccm) wurden mit Vibrio Metschnikoff beimpft und mehrere Tage bei 37° gehalten, gleichzeitig wurde ein Kölbchen 10 %iger Blutbouillon des gleichen Blutes als Kontrolle auf Eis aufbewahrt. Bei einem Teil der Versuche wurde gleichzeitig mit Hilfe der Wasserstrahlluftpumpe Luft (Keimfiltration durch Watte) durch die Blutbouillon geleitet. Sehr viel rascher bei Luftdurchleitung, oft sehr lange nicht ohne diese, tritt Umwandlung in einen olivengrünbraunen Farbstoff unter Lackfarbenwerden ein. Die Reaktion wird bei V. Metschnikoff ziemlich stark alkaliseh. Spektroskopisch erweist sich der entstandene Farbstoff als alkalisches Hämatin.

Zur Prüfung, ob die Menge des Hämatins abgenommen hat, bediente ich mich eines sehr einfachen kolorimetrischen Verfahrens:

Sowohl von der Kontrollflüssigkeit als von der beimpften Bouillon werden je 10 ccm mit 20 ccm SO_4H_2-Alkohol (ein Tropfen konzentrierte SO_4H_2 auf 1 ccm Alkohol) versetzt und kurz aufgekocht. Nach Erkalten beider Flüssigkeiten werden die von der unbeimpften Kontrolle und die von der Blutboullion, die durch das Bakterienwachstum verändert ist, kolorimetrisch miteinander verglichen, eventuell unter Zuhilfenahme des Autenriethschen Hämoglobinapparats und der Intensität des spektroskopischen Absorptionsstreifens.

Es ergibt sich in beiden Flüssigkeiten völlige Farbengleichheit. In Flüssigkeiten findet ein Abbau des Blutfarbstoffs über das Hämatin hinaus jedenfalls nicht statt. Da man aber auch nur an der Blutagarplatte die hellen Höfe beobachten kann, ist dieses Untersuchungsobjekt viel wichtiger. Da wir sahen, daß Durchleitung von O durch die flüssige Kultur die Umwandlung in Hämatin befördert, könnte man vermuten, daß bei der Blutagarplatte, an die der Luftsauerstoff viel leichter herantreten kann, dieser die Hauptschuld an der Entfärbung, bzw. Farbstoffänderung trägt. Allerdings tritt ja beim flüssigen Medium auch bei Sauerstoffdurchleitung keine Abnahme des Hämatins ein. Es könnten aber beim Blutagar noch andere Momente, wie die starre Einbettung des Blutes, die intensive Einwirkung der Bakterienstoffe in der Umgebung der Kolonie usw. den Ausschlag geben. Daß gerade der bessere Zutritt des Luftsauerstoffs die Bildung etwa einer Leukoverbindung veranlassen sollte, wäre zum mindesten verwunderlich, da doch Leukoverbindungen gerade auch des Blutfarbstoffs (siehe später) sonst durch Reduktion und nicht durch Oxydation entstehen. Ich habe nun eine ganze Reihe von Versuchen ausgeführt, die der Feststellung gewidmet waren, ob der Hämatingehalt der beimpften Blutplatten abgenommen hat oder nicht.

Ich bediente mich dabei folgender Methoden:

0,6 ccm defibriniertes Menschenblut wurde mit 10 ccm Agar von 45° C vermischt und zu Platten gegossen. Nach dem Erstarren und Trocknen werden die Bakterien aus frischen Agarkulturen streifenförmig aufgetragen und bebrütet, bzw. bei Zimmertemperatur wachsen lassen. In gleicher Weise hergestellte unbeimpfte Kontrollplatten werden im Eisschrank aufbewahrt. Die Bakterienplatten werden so lange dem Wachstum überlassen bis der rote Blutfarbstoff auf der ganzen Platte, oder wo das nicht erreichbar, doch wenigstens über die Hälfte verschwunden ist. Die Weiterverarbeitung geschieht in folgender Weise: Es gelingt leicht mit einem Messer die Agarmasse quantitativ aus der Petrischale herauszuheben und sie in einen Glastrichter zu bringen, der auf einem Erlenmeyerkolben sitzt. Die auf dem Trichter befindliche Agarmasse wird mit einem Glasstab in den Erlenmeyerkolben durchgestoßen, die Reste werden mit dem sogleich zu erwähnenden Lösungsmittel abgespült. Als solches verwendete ich in der ersten Zeit ausschließlich Schwefelsäurealkohol (1 Tropfen konzentrierte SO_4H_2 auf 1 ccm 96% Alkohol). Von diesem SO_4H_2-Alkohol kommen also unter Reinspülung des Trichters 20 ccm in das Kölbchen. In gleicher Weise werden unbeimpfte Kontrollplatten in andere Erlenmeyerkölbchen gebracht und mit 20 ccm SO_4H_2-Alkohol versetzt. Die Kölbchen werden zusammen im Wasserbad oder auch auf Drahtgeflecht kurz aufgekocht, wodurch eine quantitative Lösung des in schwefelsaures Hämatin verwandelten Blutfarbstoffs zustande kommt.

Nach dem Erkalten werden die Lösungen in Reagensgläser von gleicher Dicke gebracht und die Farbenintensität der von der Bakterienplatte herrührenden Lösung mit der Lösung der Kontrollplatte verglichen. Unter Umständen wird der Autenriethsche Hämoglobinapparat zu Hilfe genommen. Zum besseren kolorimetrischen Vergleich zweier Flüssigkeiten in Reagensgläsern machte ich mir ein Zigarrenkistchen zurecht, an dessen einer Schmalseite die Reagensgläser vor einer Mattscheibe stehen, während die andere eine Öffnung für den Beschauer enthält. Das Kästchen ist innen schwarz gestrichen. Die kolorimetrische Beobachtung ist durch diese Abblendungsvorrichtung viel sicherer möglich. Auf die Resultate werde ich nach Würdigung der Tabelle zu sprechen kommen.

Der SO_4H_2-Alkohol löst den Blutfarbstoff zwar vollständig, aber nach mehreren Versuchen stieg mir ein Bedenken auf:

Sollte es sich wirklich bei den aufgehellten Blutplatten um Leukoverbindungen des Hämatins handeln, so konnte die Schwefelsäure eine Oxydation, eine Restitution zu gefärbtem Hämatin bewirken. So entgingen

Nr.	Art des Bakteriums usw.	Art der Methode	Identisch oder verschieden von der Kontrolle?
23	B. megatherium	Kalilauge-Essigsäure	So gut wie identisch, Kontrolle eher etwas heller.
24	Vibrio De	Kalilauge-Essigsäure	Gleich, aber Kontrolle etwas heller.
25	Vibrio De	Kalilauge-Essigsäure	Bakterienplatte eher ein wenig dunkler.
26	Vibrio De	Kalilauge-Essigsäure	Identisch.
27	B. megatherium bei Zimmertemperatur	Kalilauge-Essigsäure	Identisch.
28	Vibrio De bei Zimmertemperatur	Kalilauge-Essigsäure	Identisch.
29	Vibrio De bei Zimmertemperatur	Kalilauge-Essigsäure	Identisch, aber Bakterienplatte etwas dunkler.
30	Vibrio De bei Zimmertemperatur	Kalilauge-Essigsäure	Völlig gleich.
31	B. megatherium bei Zimmertemperatur	Kalilauge-Essigsäure	Völlig gleich.
32	Trypsin (Grübler). Platte dicht bestreut	Kalilauge-Essigsäure	Kein sicherer Unterschied, vielleicht Trypsinplatte Spur heller.
33	Trypsin (Grübler). Platte dicht bestreut	15 %ige Kalilauge	Identisch.
34	Trypsin (Grübler). Platte dicht bestreut	HCl-Alkohol	Trypsinplatte ganz geringe Spur heller.
35	Trypsin (Grübler). Platte dicht bestreut	Kalilauge-Essigsäure	Identisch.
36	Trypsin (Grübler). Platte dicht bestreut	Kalilauge-Essigsäure	Trypsinplatte erscheint anfangs etwas heller, später völlig gleich.
37	Trypsin (Grübler). Platte dicht bestreut	Kalilauge-Essigsäure	Völlig gleich.
38	Trypsin (Grübler) auf 1 ‰iger Hämatinplatte	Kalilauge-Essigsäure	Trypsin vielleicht ein wenig heller, aber Unterschied sehr gering.
39	Trypsin (Grübler) auf 1 ‰iger Hämatinplatte	Kalilauge-Essigsäure	Völlig gleich.

und quantitativer durch den Trichter stoßen und wegspülen als der Bakterienblutagar, in den die Bakterien hineingewachsen sind, der weicher und zerbrechlicher geworden ist. Ähnlich wirkt offenbar auch aufgestreutes Trypsinpulver. Trotz exaktesten Arbeitens können hier viel eher kleinste

Teilchen am Trichter hängen bleiben und einen kleinen Fehler bedingen, der sich hie und da kolorimetrisch geltend macht.

Meine Erfahrungen insgesamt berechtigen mich zu dem sicheren Schluß, daß durch sämtliche, sogenannten »hämodigestiven«, untersuchten Bakterienarten der Hämatingehalt der beimpften Blutplatten nicht vermindert wird. Damit ist zunächst bewiesen, daß trotz der völlig durchsichtigen farblosen Höfe um die Kolonie ein Abbau über das Hämatin hinaus nicht erfolgt. Es bedürfen also nur noch zwei Möglichkeiten der Erörterung:

1. Liegt etwa doch eine Leukoverbindung des Hämatins bzw. Hämoglobins vor. 2. Handelt es sich um rein physikalische Verschiebungen des Farbstoffs innerhalb der gelatinösen Agarmasse?

7.

Zur Frage der etwaigen Leukoverbindung ist zunächst festzustellen, daß die Leukoverbindung des Mesoporphyrins: das Porphyrinogen nicht in Frage kommen kann. Das geht einmal aus der nun hinreichend gestützten Tatsache hervor, daß das Hämatin quantitativ erhalten bleibt. Dann müßte ja auch bei der Rückbildung der farblosen Verbindung Mesoporphyrin entstehen, das an seiner charakteristischen Farbe sofort erkennbar wäre. Es könnte sich nur um eine Leukoverbindung des Hämoglobins bzw. Hämatins handeln. Dazu ist zunächst zu sagen, daß es (wie schon erwähnt) in Agarplatten, denen reines Hämatin zugesetzt wurde, nicht gelingt, Entfärbung zu erzielen. Daraus dürfte hervorgehen, daß jedenfalls aus Hämatin keine Leukoverbindung entstehen kann. Man könnte den Einwand machen, noch unverändertes Hämoglobin sei dazu notwendig. Wir haben an den soeben beschriebenen Versuchen an Hand der Tabelle gesehen, daß das Hämatin durch die Bakterieneinwirkung nicht abgebaut wurde. Wenn nun die zu diesem Nachweis angewandten Methoden nicht etwa gleichzeitig imstande sind, Leukoverbindungen zu gefärbtem Hämatin durch Oxydation zu restituieren, so kann man mit Hilfe dieser Versuchsanordnung die Entstehung von Leukoverbindungen ausschließen. Ich drückte schon oben meinen Zweifel aus, ob gerade bei der SO_4H_2-Alkoholmethode wegen der besonderen oxydierenden Wirkung der Schwefelsäure eine solche Restitution der gefärbten Verbindung wirklich ausgeschlossen wäre.

Es war daher notwendig, die von mir angewandten Methoden an der chemisch leicht darstellbaren Leukoverbindung des Blutfarbstoffs zu prüfen. Durch Schütteln mit Natriumamalgam kann man bekanntlich eine farblose Modifikation des Hämoglobins erhalten.

Meine Versuchsanordnungen waren die folgenden:

100 ccm einer etwa 2 %igen Blutlösung (in destilliertem Wasser) wurden mit etwa 30 g Natriumamalgam bei Zimmertemperatur geschüttelt. Erst nach mehreren Stunden war die Blutlösung völlig entfärbt, reagierte aber natürlich sehr stark alkalisch. Eine identische Blutlösung wurde als Kontrolle inzwischen unbehandelt im Eisschrank aufbewahrt. Um in beiden die gleiche Alkalität herzustellen, wurde ein aliquoter Teil der entfärbten Lösung mit Normalsalzsäure gegen Phenolphthalein titriert und dann der unbehandelten gefärbten Blutlösung die entsprechende Menge Normalnatronlauge zugefügt. Es entsteht dann eine Lösung von gefärbtem alkalischen Hämatin von gleicher Reaktion wie die Lösung der Leukoverbindung.

Diese wurde dann meiner üblichen Versuchsanordnung entsprechend mit den oben erwähnten Methoden behandelt und ebenso die Kontrollflüssigkeit. Die Resultate bei beiden wurden kolorimetrisch verglichen:

10 ccm Leukolösung + 40 ccm H_2SO_4-Alkohol, aufgekocht (ebenso Kontrolle)	Leukolösung färbt sich relativ stark, erreicht etwa — ½ der Farbenintensität der Kontrolle
10 ccm Leukolösung + 30 ccm HCl-Alkohol, aufgekocht (ebenso Kontrolle)	Ungefähr wie das vorige
10 ccm Leukolösung + 30 ccm Kalilauge, aufgekocht (ebenso Kontrolle)	Leukolösung keine Spur von Färbung
10 ccm Leukolösung + 10 ccm Kalilauge, kochen. Nach Erkalten + 20 ccm konzentrierter Essigsäure (ebenso Kontrolle)	Leukolösung im Vergleich zur gefärbten Kontrolle völlig farblos, nur im Vergleich zur unbehandelten Leukolösung einen Stich ins Rötliche

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß durch Behandlung mit SO_4H_2- und HCl-Alkohol Leukoverbindungen wenigstens zum Teil wieder restituiert werden können. Mit diesen Methoden allein könnte man also tatsächlich in den Blutplatten infolge von Bakterieneinwirkung auftretende Leukoverbindungen nicht ausschließen. Sie beweisen nur, daß ein Abbau über das Hämatin hinaus nicht stattfindet. Bei Verwendung von Kalilauge und Kalilauge-Essigsäure ist aber die Rückbildung zur gefärbten Verbindung so außerordentlich gering, daß ich die Versuche mit diesen Flüssigkeiten für einen Gegenbeweis gegen die Annahme einer Leukoverbindung ansehe. Für hinreichend beweiskräftig halte ich die Versuche 17, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35—39. Ist man allerdings besonders skeptisch, so kann man vielleicht an die Möglichkeit denken, daß die durch Bakterien verursachten Leukoverbindungen noch labiler sein könnten wie die durch Na-Amalgam entstandenen und daher durch die von mir angewandten Methoden auch leichter oxydierbar wären. Wahrscheinlich ist das ja nicht. Aber es sprechen noch

andere Gründe gegen das Bestehen von Leukoverbindungen. Ich erwähnte schon oben, daß auf Platten von reinem alkalischen Hämatin keine entfärbten Höfe auftreten, daß die Möglichkeit einer Entstehung von Leukoverbindungen aus unverändertem Hämoglobin aber nicht ganz von der Hand zu weisen sei. Wenn man Vibrionen, z. B. Vibrio Metschnikoff oder Vibrio De. statt bei 37°, bei Zimmertemperatur züchtet, so tritt sehr lange keine Umwandlung in Hämatin ein, die entfärbten Höfe sind rein weiß und glasklar durchsichtig. In der Mitte dieses völlig entfärbten Hofes sieht man aber sehr deutlich, wie die ziemlich durchscheinende Kolonie reichlich roten, spektroskopisch die Oxyhämoglobinstreifen zeigenden Farbstoff aufgenommen hat. Wäre wirklich ein reduzierendes, Leukoverbindungen erzeugendes Ferment tätig, so müßte doch gerade in und unter der Kolonie, wo die Fermentwirkung doch wohl am intensivsten und noch dazu Sauerstoffmangel am größten ist, die Entfärbung am stärksten sein. Das Gegenteil ist der Fall. Warum bemerkt man nichts von Leukoverbindungen in flüssigen Kulturen, die doch weniger dem O der Luft zugängig sind, als die großen Oberflächen des ausgegossenen Blutagars? Schließlich ist zu bedenken, daß im chemischen Versuch die Herstellung einer Leukoverbindung nur unter Verwendung stärkster Reduktionsmittel wie z. B. des Natriumamalgams gelingt. Es ist doch wenig wahrscheinlich, daß sämtliche tryptisch wirkenden Bakterien einschließlich Trypsin derartig starke Reduktasen enthalten sollten, die sich zudem gegen andere Farbstoffe lange nicht in dem Maße zeigen würden.

Kurz sei noch die Frage der Hämochromogenbildung gestreift. Das Hämochromogen ist an seiner kirschroten Farbe gut zu erkennen und kann nicht leicht übersehen werden. Es entsteht jedenfalls durch Bakterien ziemlich selten, einigemal habe ich entsprechende Kirschrotfärbung bei einigen saprophytischen Arten bemerkt.

8.

Im folgenden werde ich näher begründen, daß die farblosen Höfe durch Diffusion, durch Wanderung des Blutfarbstoffs innerhalb der gelatinösen Agarmasse entstehen und daß einfache optische Kontrastwirkungen, wie auch die Umwandlung in Hämatin dabei eine bedeutsame Rolle spielen.

Zunächst ist noch festzustellen, daß die hofbildenden Bakterien, auch wenn sie in vitro keine Hämolyse zeigen, in der Blutagarmasse hämolytisch wirken, d. h. den Farbstoff aus den Blutkörperchen austreten lassen. Wahrscheinlich deswegen, weil die Blutkörperchenmembran in der gelatinösen Agarmasse stärker geschä-

digt wird. Der freie Blutfarbstoff diffundiert aber stark im Agar, was der im Blutkörperchen eingeschlossene nicht vermag. Durch einen einfachen Versuch ist das leicht zu demonstrieren. Man gießt sich drei ziemlich dicke Agarplatten. Die erste aus gewöhnlichem Agar — ohne Blut. Die zweite mit 10% Blutagar. Die dritte mit 10% Blutagar, dessen Blut aber vorher durch Gefrieren und wieder Auftauen lackfarben gemacht wurde. Nach dem Erstarren der drei Platten sticht man aus der zweiten und dritten mit dem Korkbohrer runde Scheibchen, die man in entsprechende, mit dem gleichen Korkbohrer hergestellte Lücken des ersten Agars einsetzt. Nach mehreren Stunden ist der Farbstoff des hämolytischen Scheibchens stark in die Umgebung diffundiert, während das nicht hämolytische von Diffusion nichts erkennen läßt (vgl. Taf. I, Abb. 5). Eine ähnlich starke Diffusion läßt sich auch vom alkalischen Hämatin nachweisen. Es ist anzunehmen, daß in verhältnismäßig kurzer Zeit die Scheibchen nur noch die Hälfte Hämoglobin bzw. Hämatin enthalten als anfangs.

Daß besonders infolge solcher Verdünnungen optische Kontrastwirkungen eine große Rolle spielen, ist ebenfalls sehr leicht zu demonstrieren:

Versuch.

1. Defibriniertes Blut wird zu gleichen Teilen mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt.

2. Eine entsprechende Menge des nämlichen Blutes zu gleichen Teilen mit 15%iger Kalilauge versetzt und erwärmt. Es entsteht Umwandlung in alkalisches Hämatin.

Sowohl von 1. als von 2. bringt man je 1 ccm, von 2. auch $\frac{1}{2}$ ccm in 10 ccm Agar und gießt in Petrischalen aus. Nach dem Erkalten werden wieder mit dem Korkbohrer Scheibchen aus den beiden Hämatinplatten gestochen und diese in entsprechende Lücken der Platte mit dem unveränderten deckfarbenen Blut gesetzt. Obschon in 1. und 2. gleichviel Farbstoff wie in der Blutplatte, in 3. die Hälfte vorhanden, ist die Kontrastwirkung schon so groß, daß man besonders das Scheibchen mit der halben Hämatinmenge fast für farblos hält. Nur ein leichter Stich ins Grünliche ist vorhanden, sonst gleichen die Scheibchen ganz den bakteriellen Höfen. Setzt man ein Scheibchen mit der halben Menge hämolytischen Blutes ein, so ist es an sich schon fast ebenso hell, kaum schwach rötlich gefärbt wie ein bakterieller Hof. Wartet man noch einige Zeit die Diffusionswirkung ab, dann verschwindet auch der rötliche Schimmer (Abb. 4, Taf. I).

Diese Scheibchenmodellmethode ist leider für Methämoglobin und saures Hämatin aus chemisch-technischen, hier bedeutungslosen Gründen nicht anzuwenden. Aus 1%iger Blutlösung gelingt aber die Umwandlung in Methämoglobin und saures Hämatin mit Ferrozyankalium bzw. Säure sehr leicht. Man kann sich 1% Blutauf-

schwemmung, 1 % Lösungen von Methämoglobin, saurem und alkalischem Hämatin vom gleichen Blut in Reagensgläser füllen und in dem S. 259 erwähnten Kästchen die Kontrastwirkung und Farbenintensität der einzelnen Lösungen vergleichen. Es ist leicht festzustellen, daß Methämoglobin und saures Hämatin eher weniger intensiv färben als alkalisches Hämatin und auch bei diesen kommt Diffusion in Betracht.

Mit dem Korkbohrer ausgestochene Scheibchen werden, wie oben beschrieben und in Abb. 4, Taf. I, dargestellt, aus einer alkalischen Hämatinagarplatte in eine gewöhnliche Blutplatte eingesetzt. Man läßt einige Stunden stehen. Betrachtet man sie dann wieder, so ist zu bemerken, daß um die Scheibchen ein deutlicher Aufhellungsring entstanden ist, der besonders bei dem Scheibchen, das nur die Hälfte des Hämatins enthält, rein weiß und von den Aufhellungen der Bakterien nicht zu unterscheiden ist. Daß es sich hier nur um Diffusion der in den Scheibchen enthaltenen Kalilauge handeln kann, ist leicht nachzuweisen, wenn man das Hämatin bei dem Versuch auf S. 266 einfach wegläßt und nur Kalilauge verwendet. Die Hofbildung ist ganz die gleiche (vgl. nebenstehende Textabbildung). Die Bakterien bilden nun in der Regel bei der tryptischen Eiweißaufspaltung ziemlich stark Alkali. Daß die Höfe der Bakterien zum Teil durch Diffusion dieses Alkalis nach Analogie des Scheibchenversuches entstehen, ist sehr naheliegend. Es bildet sich aus dem Blutfarbstoff alkalisches Hämatin, das nun seinerseits wieder in die Umgebung diffundiert.



9.

Daß aber außer der Umwandlung in Hämatin und dessen Diffusion in die Umgebung zweifellos noch eine direkte Wanderung des Blutfarbstoffs unter dem Einfluß tryptischer Wirkung stattfindet, konnte ich an einem weiteren einfachen Modellversuch nachweisen. Um den Blutfarbstoff in den prinzipiellen Eigenschaften, die hier in Betracht kommen, nachzuahmen, braucht man einen Eiweißkörper und ein Pigment. Als ersteren verwandte ich Kasein (Merck nach Hammarsten), als Farbstoff zunächst Fuchsin.

Ich stellte eine wässerige Fuchsinlösung her, verrieb das Kaseinpulver mit dieser Lösung. Das Kasein färbt sich intensiv rot und wird mit Wasser gewaschen. Das rotgefärbte Kaseinpulver schwemmte

ich in Wasser auf. Diese Aufschwemmung stellte mir das Analogon zum Blut dar und ich goß mit diesem roten Kaseinbrei Agarplatten, wie man eben sonst Blutplatten gießt. Auf diesen »Kaseinfuchsinagarplatten« ließ ich strichförmige Kolonien von B. megatherium wachsen. Wie Abb. 6, Taf. I, zeigt, trat auch hier deutliche Hofbildung ein, der Farbstoff ist zum Teil in der Bakterienkolonie abgelagert. Schon aus dieser Ablagerung in die Kolonie geht hervor, daß es sich um eine Wanderung und nicht um eine Reduktionswirkung handelt. Immerhin befriedigte mich bei der Leichtigkeit, mit der gerade die Pararosanilinsalze reduziert werden, der Versuch nicht recht und ich machte mich auf die Suche nach einem unveränderlichen Pigment. Schließlich erschien mir nichts einwandfrei wie chinesische Tusche, die ja weiter nichts als eine Suspension von Kohlepartikelchen darstellt. Ich verrieb also diesmal Kaseinpulver mit chinesischer Tusche und goß in ganz analoger Weise mit dem schwarzen Kaseinbrei Agarplatten. Einer anderen Agarplatte setzte ich chinesische Tusche ohne Kasein zu. Nach dem Erstarren wurde auf beide B. megatherium ausgestrichen. Wie die Abbildungen zeigen, entsteht auf der schwarzen Kaseinplatte ein deutlicher Hof, auf der Platte mit chinesischer Tusche ohne Kasein keiner. Auch wenn man Pankreastrypsin auf die Kaseintuscheplatte aufstreut, tritt nach der Bebrütung in der Umgebung des aufgestreuten Pulvers ein Hof auf. Es ist somit kein Zweifel möglich, daß Farbstoffe unter dem Einfluß tryptischer Fermente in der Agarplatte, wahrscheinlich durch Diffusionsströme eine örtliche Verschiebung erleiden.

Durch alle die angeführten Versuche scheint mir hinreichend geklärt zu sein, wie die farblosen Höfe in der Blutagarplatte zustande kommen. Bei den einzelnen Bakterienarten dürfte je nach ihrer tryptischen Kraft, ihrer Fähigkeit zur Methämoglobin-, Hämatinerzeugung usw. bald mehr die eine, bald mehr die andere der angeführten Möglichkeiten in Betracht kommen. Im Prinzip ist aber jedenfalls der Vorgang bei allen der gleiche.

Zusammenfassung des 1. Teils.

Methämoglobinbildung innerhalb weniger Tage zeigen nur Streptokokken und Pneumokokken.

Im sogenannten »rostfarbenen« Sputum der Pneumotiker läßt sich Methämoglobinbildung feststellen.

Die Hämolyse in Flüssigkeiten und die Bildung farbloser Höfe in der Blutagarplatte sind verschiedene Vorgänge. Die Bildung farb-

loser Höfe auf der Blutagarplatte ist an die tryptische Wirkung der Bakterien gebunden. Auch mit Pankreastrypsin und Salzsäurepepsin lassen sich die Höfe erzielen.

Ein Abbau des Blutfarbstoffs über das Hämatin hinaus findet nicht statt.

Eine Leukoverbindung des Blutfarbstoffs als Ursache der farblosen Höfe kommt nicht in Frage.

Die farblosen Höfe kommen zustande:

Teilweise durch Hämatinbildung.

Durch Freiwerden des Blutfarbstoffs aus den Blutkörperchen und Diffusion des Hämoglobins oder Hämatins in die Umgebung.

Unter dem Einfluß der tryptischen Wirkung findet eine örtliche Verschiebung von Farbstoffen in der gelatinösen Agarmasse statt.

Optische Kontrastwirkungen sind für die Erscheinung der Höfe von großer Bedeutung.

II. Beeinflussung der Bakterien durch Blutfarbstoffderivate.

1.

Gelegentlich des Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden 1914 hatte ich bereits Gelegenheit kurz auf die eigenartige Wirkung hinzuweisen, die gewisse Blutfarbstoffderivate auf Bakterien ausüben. Diese Untersuchungen, die ich mittlerweile noch ergänzen konnte, sollen hier ausführlicher erörtert werden. Leider konnte ich sie wegen der Ungunst der Zeitverhältnisse inzwischen noch nicht so vervollständigen, wie ich das gewünscht hätte.

Soweit die chemische Darstellung und überhaupt der ganze Chemismus der Hämoglobinderivate in Betracht kommt, wurden die Arbeiten von H. Fischer Wien ausgeführt, an dessen allgemein bekannte zusammenfassende Monographie[1]) über Blut und Gallenfarbstoff im Handbuch von Asher und Spiro sich das nachfolgende Kapitel über die Chemie der untersuchten Präparate eng anlehnt. Untersucht wurden bis jetzt folgende Stoffe: Hämatin, Mesohämatin, Hämatoporphyrin, Mesoporphyrin, Bilirubin, Kot- und Urinporphyrin, Mangan-, Zink- und Magnesiumverbindungen des Mesoporphyrins, verschiedene Pyrrolderivate. Sämtliche Derivate wurden mir in krystallisiertem, beziehungsweise chemisch reinen Zustande von H. Fischer zur Verfügung gestellt.

1) Ergebnisse der Physiologie (Asher und Spiro) 1916, XV. Jahrg.

2.

Über die Beschaffenheit und Gewinnung der einzelnen hier in Betracht kommenden Blutfarbstoffderivate sei folgendes vorausgeschickt:

1. Hämatin. Ausgangsmaterial war krystallisiertes Hämin, das die Formel $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ hat. Durch Lösung des Hämins in $^1/_{10}$ n NaOH wird alkalisches Hämatin erhalten. Das Hämatin, das man durch Ansäuern erhält, hat die Formel $C_{34}H_{32}O_4N_4FeOH$. Die Lösung hat eine olivengrüne Farbe.

2. Mesohämatin. Das Hämin läßt sich unter Erhaltung des komplexgebundenen Eisens zur Eisenverbindung des Mesoporphyrins reduzieren, z. B. mit Alkoholaten. Nach Fischer und Hahn[1]) ist die einfachste Methode zur Gewinnung von Mesohämin die durch direkte Wasserstoffaddition an Hämin bei Gegenwart von kolloidalem Palladium. Seine Formel ist $C_{34}H_{36}O_4N_4FeCl$, zeigt also vier Wasserstoffatome mehr als die des Hämins. Durch Lösung in $^1/_{10}$ n NaOH wurde alkalisches Mesohämatin erhalten. Mesohämatin hat die Formel $C_{34}H_{36}O_4N_4FeOH$.

3. Hämatoporphyrin. Ein eisenfreier Farbstoffanteil des Hämoglobins. Es wurde von Nencki rein dargestellt. Es hat die Formel $C_{34}H_{38}N_4O_6$, also zwei Wasserstoff- und zwei Sauerstoffatome mehr als das Mesohämatin- und Mesoporphyrin. Es löst sich ebenso wie die bereits angeführten Stoffe leicht in $^1/_{10}$ n NaOH.

4. Mesoporphyrin. Während Reduktion des Hämins unter Erhaltung des komplex gebundenen Eisens zu Mesohämin führt, wird durch Reduktion des Hämins unter Eisenabspaltung Mesoporphyrin gewonnen. Diese ist nach Nencki und Zaleski mit Hilfe von Jodwasserstoffsäure und Phosphoniumjodid möglich, Fischer und Röse[2]) sowie Willstätter gelang sie dann durch die Einwirkung von Alkoholaten auf Hämin. Seine Formel ist $C_{34}H_{38}O_4N_4$. Das Mesoporphyrin bildet sehr leicht Komplexsalze, wenn man zu einer essigsauren Lösung des salzsauren Mesoporphyrins Metalle, ebenfalls in Essigsäure gelöst, zugibt. Auf diese Weise läßt sich das Mesohämin, das Eisensalz des Mesoporphyrins, auch auf »synthetischem« Wege gewinnen. So wurden auch die von mir untersuchten Mangan-, Zink- und Magnesiumsalze erhalten.

4a. Die Leukoverbindung des Mesoporphyrins, das Porphyrinogen, durch Reduktionsmittel gewonnen, hat die Formel $C_{34}H_{42}O_4N_4$.

5. Kot- und Urinporphyrin.

Spektroskopisch wurden beide schon lange beobachtet und für Hämatoporphyrin gehalten. Es gelang H. Fischer[3]) aus Urin das Porphyrin sowohl in freiem Zustand wie als Methyl- bzw. Äthylester krystallisiert zu isolieren. Der Methylester besitzt die Zusammensetzung $C_{47}H_{50}N_4O_{16}$. Das ebenfalls von Fischer aufgefundene krystallisierte Kotporphyrin hat die Formel $C_{36}H_{36}N_4O_8$; auf chemischem Wege konnte Fischer das Urinporphyrin zum Kotporphyrin abbauen. Es läßt sich durch Einwirkung von Eisessigjodwasserstoff die Abspaltung von vier Karboxylgruppen erzwingen, wodurch das Kotporphyrin erhalten wird. Im Organismus wird das Kotporphyrin wahrscheinlich zuerst gebildet, und aus diesem geht durch

1) Z. f. phys. Ch. Bd. 91.

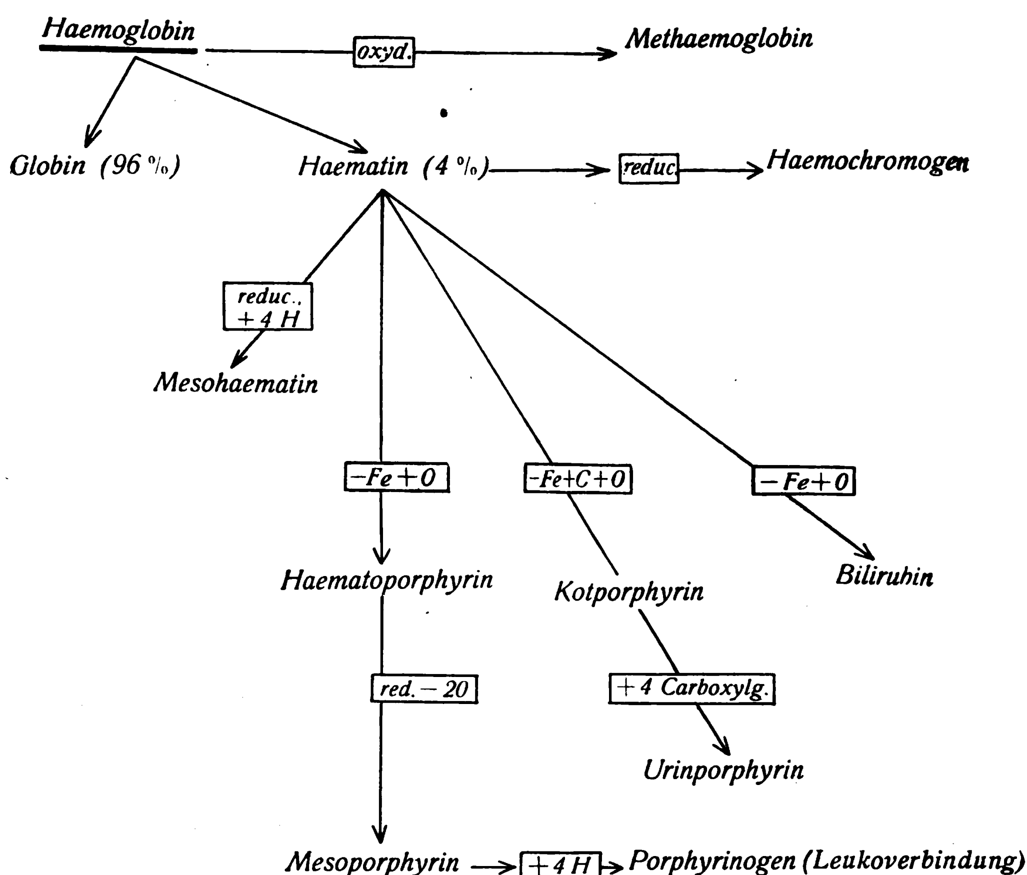
2) Ebenda Bd. 88, S. 9.

3) Ebenda Bd. 95 und 96.

Karboxylierung das Urinporphyrin hervor (wird dadurch harnfähig gemacht). Diese Körper stellen vielleicht intermediäre Stoffwechselprodukte zwischen Blutfarbstoff und Gallenfarbstoff dar.

6. Bilirubin. Löst sich ebenfalls leicht in $^1/_{10}$ n NaOH und hat die Formel $C_{33}H_{32}N_4O_6$. Der Hauptunterschied der empirischen Form des Bilirubins, das ja im Organismus aus Blutfarbstoff gebildet wird, und des Hämatins besteht darin, daß das Bilirubin eisenfrei ist und mehr O enthält. Eisen kann auch nicht künstlich in das Bilirubinmolekül eingeführt werden.

Schema des Blutfarbstoffs und seiner nächsten Derivate.



3.

Bekanntlich muß zwischen Wachstumshemmung und Abtötung unterschieden werden. Wenn man einem Nährboden ein bestimmtes Mittel zusetzt, das eine Entwicklung der eingeimpften Keime zu Kolonien verhindert, so ist damit Wachstumshemmung, aber noch nicht Abtötung nachgewiesen. Will man diese feststellen, so muß man das Mittel eine bestimmte Zeit in flüssigem Substrat auf die Bakterien einwirken lassen und dann mit einem kleinen Teil der

Flüssigkeit eine Bakterienaussaat auf Agar vornehmen. Eine etwaige wachstumshemmende Wirkung der geringen mit überimpften Menge des Mittels ist durch Kontrollen auszuschließen. Nach Eisenberg[1]) ist die Entwicklungshemmung aber nur eine Vorstufe der Abtötung. Ich habe zunächst Versuche über Entwicklungshemmung in folgender Weise angestellt:

Die meisten Blutfarbstoffderivate, insbesondere die uns zunächst hier interessierenden, Hämatin und Mesohämatin, lösen sich bei gelindem Erwärmen in $^1/_{10}$ n Kali(oder Natron-)lauge völlig auf.

0,1 g Hämin wurde in 2 ccm $^1/_{10}$ n Natronlauge unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach der Lösung wurde mit Aqu. destill. auf 10 ccm aufgefüllt, so daß also eine 1 $^0/_0$ige alkalische Hämatinlösung resultiert. Von dieser Lösung wurden 1,0 oder 0,5 ccm zu 10 ccm Agar gebracht, der verflüssigt, aber wieder auf 45° abgekühlt war. Zu heißem Agar darf man die Blutfarbstoffderivate nicht bringen, da sonst die meisten ausflocken. Dieser 1 $^0/_{00}$ige (bzw. $^1/_2$ $^0/_{00}$ige) Hämatinagar wurde in eine Petrischale gegossen und erstarren lassen. Er hat eine dunkelolivengrüne Farbe. Meine ersten Versuche stellte ich meist mit einer Verdünnung des Hämatins bzw. Mesohämatins im Agar von 1 : 2000 an.

Bei dieser Konzentration zeigten keine Spur von Bakterienhemmung: Hämatin, Hämatoporphyrin, Bilirubin, Kotporphyrin, Urinporphyrin (Mesoporphyrin flockt im Agar aus). Ganz anders das Mesohämatin. Es ergab sich, daß manche Bakterienarten sehr gut, sogar üppig wuchsen, andere wieder nicht. Die Untersuchung aller mir zugänglichen Arten führte zu folgendem Ergebnis.

Tabelle.

Wirkung des Mesohämatins auf Bakterien.

Keine Hemmung	Gram	Wachstumshemmung	Gram
B. pyocyaneus	—	Staphylococcus aureus	+
B. fluorescens	—	Staphylococcus albus	+
B. prodigiosus	—	Staphylococcus cirreus	+
V. Metschnikoff	—	Micr. tetragenus	+
V. proteus	—	Sarcine	+
B. typhi	—	Streptococcus	+
B. paratyphi	—	Pneumococcus	+
B. enteritis G.	—	B. anthracis	+
B. suipestifer	—	B. megatherium	+
B. coli	—	B. mycoides	+
B. lactis	—	B. subtilis	+

1) Zentrbl. f. Bakt. 71. (1913) und 82. (1919), Bd. O.

Keine Hemmung	Gram	Wachstumshemmung	Gram
B. pneumon. Friedländer	—	B. tetani	+
B. rhinoscleromat.	—	B. diphtheriae	+
B. dysent. Flexner	—	Diphtherieähnliche Bazillen	+
B. dysent. Y.	—	Aktinomyzes	+
B. vulgare	wechselnd	B. Timothee	+
Oidium albicans	+	Paramäzien	

Es ist also ohne weiteres ersichtlich, daß grampositive Arten nicht zum Wachstum kommen, während gramnegative sehr gut gedeihen. Das mußte um so mehr interessieren, als sich unter den grampositiven eine ganze Reihe wichtiger pathogener Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Diphtherie, Milzbrand befinden.

Nachdem die Tatsache der Wachstumshemmung durch zahlreiche Kontrollen genügend bestätigt war, folgten Versuche über die Intensität dieser Wirkung, d. h. wie stark das Mesohämatin bis zur Grenze der Hemmungswirkung verdünnt werden darf.

Zunächst einige Versuche mit Staphylokokken.

I.

A = 1 ‰ige Lösung von Hämatin in Nährbouillon } in der beschriebenen
B = 1 ‰ige Lösung von Mesohämatin in Nährbouillon } Weise bereitet.

Mit B werden weitere Verdünnungen hergestellt, von denen je 1 ccm in ein Reagensglas gebracht wird. Zu diesen Verdünnungen kommt in jedes Glas 1 ccm einer 24stündigen Staphylokokkenkultur, die auf 1 : 1200 mit Nährbouillon verdünnt wurde, so daß schließlich folgende Verdünnungen des Mesohämatins resultieren:

I	II	III	IV	V	Als Kontrolle in gleicher Weise
2000	4000	8000	16 000	32 000	Hämatin + Staphylokokken (Konzentration 1 : 2000).

Einwirkungsdauer $2^1/_2$ Stunden bei 37° im Brutschrank.

Dann von jedem der sechs Röhrchen je 0,5 in 10 ccm verflüssigten Agars, der sofort zu Platten gegossen wird. Resultat: Bei Hämatinkontrolle dichtes Wachstum. Platten I—V steril. Nach zwei Tagen auf V einzelne Kolonien, aber lange nicht so viel wie auf der Hämatinkontrolle.

Ein Abtötungsversuch im gekennzeichneten Sinn liegt hier deswegen nicht vor, weil die hemmende Wirkung der in den Agar verbrachten Mesohämatinverdünnungen nicht mit kontrolliert wurde. Da die Lösungen im Agar aber weiterhin 20fach verdünnt wurden, kann bei V eine Hemmungswirkung bis etwa 640 000 festgestellt werden.

In einem weiteren analogen Versuch wurde die Verdünnungsreihe des Mesohämatins fortgesetzt wie folgt:

II.

Kontrolle Hämatin 1 : 2000 unzählige Keime	I Meso-hämatin 1 : 8000 steril	II Meso-hämatin 1 : 16 000 steril	III Meso-hämatin 1 : 32 000 sehr viel weniger wie Kontrolle	IV Meso-hämatin 1 : 64 000 weniger als Kontrolle	V Meso-hämatin 1 128 000 unzählbar, aber deutlich weniger wie Kontrolle	VI Meso-hämatin 1 : 256 000 unzählbar	
270	—	—	3	129	—	—	Keimzahlen eines Gesichtsfeldes

Bei V steigt also die Verdünnung im Agar (1 : 20) auf 2 560 000. Es ist also Hemmung bis 2 560 000 nachweisbar.

Als eigentliche Abtötungsversuche, bei denen das Mittel in der gleichen Konzentration mit kontrolliert wird, seien die folgenden angeführt:

III.

24stündige Staphylokokkenbouillonkultur, 1 : 1200 verdünnt.

I. Zu 6 ccm dieser Kulturverdünnung werden 0,6 ccm einer in der beschriebenen Weise hergestellten 1 %igen Mesohämatinverdünnung gebracht, so daß also eine Verdünnung des Mesohämatins von 1 : 1000 resultiert. Davon sofort nach der Mischung drei Ösen in ein Agarröhrchen von 10 ccm und sofort Platte gegossen.

II. Genau ebenso, nur Röhrchen über Nacht in Brutschrank (16 Stunden), dann erst drei Ösen in 10 ccm Agar und sofort Platte gegossen.

Resultat I: Zahllose Kolonien.
II: So gut wie völlig steril.

Im Folgenden einige Versuche mit Streptokokken.

IV.

In zehn sterile Reagensgläser werden eingefüllt:

Je 0,5 ccm einer 24stündigen Blutbouillonkultur von Streptococcus longus auf 1 : 50 000 verdünnt (mit 1 %iger Zitratbouillon).

Je 0,5 ccm ansteigender Verdünnungen von Mesohämatin.

Je 9 ccm verflüssigten Blutagars (0,7 defibriniertes Blut auf acht Agar). Der Inhalt wird gemischt und sofort in sterile Petrischalen ausgegossen.

In ein elftes Röhrchen wird statt der Mesohämatinverdünnung Zitratbouillon allein gebracht (Kontrolle).

Es ergeben sich dann folgende Verdünnungen des Mesohämatins. Darunter ist der Wachstumseffekt der Streptokokken vermerkt (Zählung der Keime eines Gesichtsfeldes).

I	II	III	IV	V	VI
2000	4000	8000	16 000	32 000	64 000
—	—	steril	steril	steril	steril

VII	VIII	IX	X	XI
128 000	256 000	512 000	1 024 000	Kontrolle
2 Keime	53 Keime	55 Keime	57 Keime	56 Keime

im Gesichtsfeld

Also eine deutliche Hemmung des Streptokokkenwachstums noch in einer Verdünnung des Mesohämatins von 1 : 128 000.

V.

In sterile Reagensgläser:

0,5 ccm Blutbouillonkultur von Streptococcus longus auf 1 : 1000 verdünnt.

0,5 aufsteigende Mesohämatinverdünnungen entsprechend den unten angegebenen Zahlen.

In ein Röhrchen wird an Stelle von Mesohämatin 0,5 Hämatinverdünnung genommen, so daß die Verdünnung 1 : 8000 resultiert.

Von A und B werden sofort nach der Mischung 0,1 ccm entnommen und mit 10 ccm 3 %igem Blutagar zu Platten ausgegossen.

Röhrchen I bis IX werden für 2 Stunden der Brutwärme von 37° ausgesetzt. Das Ergebnis ist folgendes:

	I	II	III	IV	V	VI
Gezählte Keime	16 000	32 000	64 000	128 000	256 000	512 000
Verdünnungen .	steril	3	3	73	199	194

	VII	VIII	IX Hämatin	A Mesohämatin	B Hämatin
Verdünnungen .	1 024 000	2 048 000	8000	16 000	8000
Gezählte Keime	237	239	284	248	246

Hier ist also besonders deutlich die bakterienabtötende Wirkung innerhalb 2 Stunden zu erkennen, noch gut wahrnehmbar bis zu einer Verdünnung des Mittels von 512 000 und fast völlig sterilisierend bis zur Verdünnung 1 : 64 000. Die Kontrolle A beweist, daß eine wachstumshemmende Wirkung nicht stattgefunden hat.

Es folge ein Wachstumshemmungsversuch mit Pneumokokken:

VI.

	C	Hämatin	Mesohämatin					
Verdünnungen .	—	2000	8000	16 000	32 000	64 000	128 000	256 000
Zahl der Keime nach 24 Stunden im Gesichtsfeld	8	6—7	steril	steril	3,4	8	9,4	8
Farbe der Platte nach 2 Tagen .	braun	braun	rot	rot	braun und rot marmoriert	braun mit vereinzelten roten Fleckchen	braun	braun

C = entsprechende alkalische Nährbouillon ohne Blutfarbstoffzusätze als Kontrolle.

Die dicht gewachsenen Pneumokokken färben nach etwa zwei Tagen die Blutplatte braun durch Methämoglobinbildung. Man kann an den Übergängen dieser Verfärbung sehr gut die Hemmungswirkung erkennen. Hemmungswirkung ist also bis 1 : 64 000 nachweisbar, demnach etwas schwächer wie gegen Streptokokken.

Weiterhin ein Wachstumshemmungsversuch mit Milzbrandbazillen:

VII.

	I Hämatin	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
		Mesohämatin						
Verdünnungen . .	2000	8000	16 000	32 000	64 000	128 000	256 000	512 000
Menge der Keime	unzählig	steril	steril	steril	viel weniger wie I		weniger wie I	

Vergleiche hierzu die Bilder (Taf. II). Hier ist also deutliche Wachstumshemmung bis 1 : 512 000 wahrnehmbar.

Die 1 %ige Stammlösung von Mesohämatin wurde ziemlich lange verwendet und mit Rücksicht auf ihre Sterilität öfters aufgekocht. Eine Abnahme ihrer Wirkung auf die Bakterien schien nicht einzutreten.

4.

Wichtig für etwaige chemisch-therapeutische Verwertung war die Frage, ob das Mesohämatin bei Gegenwart von gelöstem Eiweiß ebenso wirkt wie bei einer Lösung in Wasser bzw. Bouillon. Die obigen Versuche zeigen zwar, daß Streptokokken und Pneumokokken auch dann stark von Mesohämatin gehemmt werden, wenn dem Nähr-

boden Blut, also reichlich tierisches Eiweiß zugesetzt wurde. In eigens darauf gerichteten Versuchen zeigte sich jedoch, daß Ascites-zusatz allerdings die bakterizide Fähigkeit des Mesohämatins herabdrückt.

5.

Es war ferner festzustellen, wie das Mesohämatin und die übrigen Derivate auf tierische Zellen wirken. Der Einfachheit halber wählte ich zunächst Paramäcien, die ich durch Stehenlassen von mit Pflanzen und Erde versetztem Wasser bei Zimmertemperatur gewann. Ich prüfte die Beweglichkeit der Paramäcien mit und ohne Zusatz von Hämatin, Mesohämatin, Bilirubin und Hämatoporphyrin. Nach Hämatin- und Bilirubinzusatz zeigte sich noch gute Beweglichkeit nach 24stündiger Einwirkung. Nach Zusatz von Mesohämatin und Hämatoporphyrin verloren die Paramäcien ihre Beweglichkeit schon nach einer $^1/_2$ Stunde völlig, starben offenbar ab.

Bei der bekannten Sensibilisierung, die der Organismus für das Hämatoporphyrin durch Belichtung erfährt, war der Gedanke naheliegend, es könnte die Wirkung des naheverwandten Mesohämatins an Belichtung gebunden sein.

Auf eine 1%ige Mesohämatinagarplatte und eine ebensolche 1%ige Hämatinagarplatte wurden daher in der Dunkelkammer Coli und Staphylococcus aureus ausgestrichen, die Platten an Ort und Stelle lichtdicht verpackt und in den Brutschrank gebracht.

Resultat: Kontrollen nach 24 Stunden gut gewachsen, Staphylococcus aureus auf Mesohämatinplatte auch bei völligem Lichtabschluß nicht.

Die folgenden Versuche betreffen die Beeinflussung der Phagocytose in vitro und in vivo.

VIII.

Der Phagocytoseversuch in vitro wurde mit den üblichen Wrightschen Kapillarpipetten angestellt.

In zwei Kapillarpipetten wurden folgende Flüssigkeiten aufgesaugt:

Pipette I.	Pipette II.
2 Teile Blutbrei,	2 Teile Blutbrei,
2 Teile dichte Aufschwemmung von B. coli in physiologischer ClNa-Lösung,	2 Teile dichte Aufschwemmung von B. coli in physiologischer ClNa-Lösung,
2 Teile Serum,	2 Teile Serum,
$^1/_2$ Teil der 1%igen Mesohämatinlösung,	$^1/_2$ Teil Kontrollflüssigkeit (Bouillon),
Brutschrank 37° etwa eine Stunde.	Brutschrank 37° etwa eine Stunde.

Die Verdünnung des Mesohämatins beträgt hier etwa 1500, eine Verdünnung, bei der alle grampositiven Bakterien stark gehemmt werden.

In beiden Röhrchen fand sich starke Phagocytose ohne deutlichen Unterschied.

Im nächsten Versuch handelt es sich um Phagocytose in vivo:

Flüssigkeit A: 2,7 ccm einer 24stündigen Staphylokokkenkultur + 0,3 ccm der 1 %igen Mesohämatinlösung.

Flüssigkeit B: 2,7 ccm einer 24stündigen Staphylokokkenbouillonkultur + 0,3 Kontrollflüssigkeit Nährbouillon.

Von jeder Flüssigkeit je einem Meerschweinchen intraperitoneal 2 ccm.

Nach 2 Stunden Entnahme von Peritonealflüssigkeit in der üblichen Weise mit Kapillarpipetten.

Resultat: Bei beiden Tieren sehr starke Phagocytose ohne Unterschied.

IX.

Die Tierversuche waren bis jetzt leider wenig erfreulich, das Mesohämatin scheint eine ziemlich stark toxische Wirkung, vor allem auf die Nieren, auszuüben. Allerdings gehen die mitgeteilten Versuche nicht über die ersten orientierenden hinaus und es ist möglich, daß weitere Untersuchungen eine nicht schädliche Dosis bei erhaltener bakterizider Wirksamkeit noch ergeben.

Versuch (18. März 1914).

Einem 3050 g schweren Kaninchen wurde eine 0,5 %ige Lösung von Mesohämatin + 0,7 % ClNa 20 ccm intravenös in die Ohrvene injiziert. Wenn man Mesohämatin mit Kochsalz in wässeriger Lösung erhitzt, dann flockt Mesohämatin sofort aus. Es wurde daher ClNa trocken sterilisiert und die Mesohämatinlösung darauf geschüttet. Jetzt keine Ausflockung.

Das Tier erträgt zunächst die gut gelungene intravenöse Injektion, stirbt aber in der Nacht unter Krämpfen. In der verwendeten Lösung mittlerweile (vermutlich bald danach) das Mesohämatin ausgeflockt.

Mit Traubenzucker zusammen kann man Mesohämatin kochen, ohne daß es ausfällt. Deshalb wird einem zweiten Tier abends 6 Uhr 20 ccm Mesohämatinlösung in 2 %igem Traubenzucken intravenös eingespritzt. Gewicht des Tieres 2700 g. Überlebt die Nacht, ist in der Frühe noch ganz munter, frißt aber nicht mehr. Stirbt gegen 12 Uhr mittags. Bei der Sektion fallen nur Blutpunkte am Darm auf und anscheinend hämorrhagische Stellen der Schleimhaut. Das Tier hat reichlich Urin gelassen und hat auch noch viel in der Harnblase. In den letzten Portionen sind viel Eiweiß und Zylinder, in den ersten weniger. Gehirn anscheinend ohne Embolien. Es fällt im Gegensatz zum ersten Kaninchen auf, daß das Blut im Herzen nicht geronnen ist. Das abzentrifugierte Serum ist dunkler, enthält anscheinend noch das Mesohämatin. Im Urin des moribunden und des toten Tieres starker Eiweiß- und Zylindergehalt.

Ebensowenig verliefen die folgenden Tierversuche mit Pneumokokken und Diphtheriebazillen günstig:

X.

I. 2,5 ccm einer 24stündigen Pneumokokkenblutbouillonkultur.
2,5 ccm Bouillon.
0,25 ccm der 1 %igen Mesohämatinlösung.
II. Ebenso aber an Stelle der Mesohämatinlösung 0,25 Bouillon.
Von I: 2 Mäusen je 0,4 ccm subkutan.
Von II: 2 Mäusen je 0,3 ccm subkutan. Alle Mäuse starben in 24 Stunden oder wenig darüber.
I: 3,0 ccm einer 24stündigen Diphtheriebazillenbouillonkultur 0,3 ccm der 1 %igen Mesohämatinlösung.
II: Ebenso, an Stelle der Mesohämatinlösung 0,3 ccm Bouillon.
Von I. und II. je einem Meerschweinchen 2,5 ccm subkutan. Beide Meerschweinchen starben nach 2 Tagen.

Läßt man allerdings das Mesohämatin vorher in vitro einwirken, so ist auch im Tierversuch die Bakterienabtötung nachzuweisen: mit einer 1 ‰igen Mesohämatinlösung vorbehandelte Pneumokokken wurden je zwei Mäusen eingespritzt. Die Tiere blieben am Leben, während die mit unbehandelten Pneumokokken geimpften Kontrollmäuse in etwa 30 Stunden starben. Ich habe diese wenigen Tierexperimente, die ich bisher anstellen konnte (die teuren Tierpreise verboten mir inzwischen weitere Versuche) nur angeführt, um die stark toxische Wirkung und den anscheinend geringen Abtötungseffekt in vivo in den verwendeten Dosen zu demonstrieren und so unnötige Fehlversuche von anderer Seite zu verhüten. Es müßte vor allem mit viel kleineren Mesohämatinmengen gearbeitet werden, dessen nicht toxische Dosis erst festzustellen wäre. Ob bei so kleinen Dosen in vivo, bei der Vermengung mit dem eiweißhaltigen Serum (vgl. vorn S. 276) noch eine Wirkung eintritt, ist ja allerdings fraglich, doch keineswegs ausgeschlossen. Auch ist möglich, daß andere Verbindungen des Mesoporphyrins weniger toxisch und vielleicht noch stärker bakterizid sind.

6.

Im Verlauf der Versuche mit Mesohämatin, zu denen stets **H ä m a t i n** als Kontrolle verwendet wurde, fiel auf, daß auch dieses keineswegs ganz unwirksam gegen Bakterien ist. Es ergab sich, daß man in der Verdünnung des Hämatins 1 : 1000 in Agar deutlich Wachstumshemmung bei Milzbrand und B. Megatherium nachweisen kann.

Versuchsbeispiel:

0,1 g Hämatin wurden in 2 ccm $^1/_{10}$ n NaOH gelöst, dazu 8 ccm Aqua destillata sterilisiert im Dampftopf. Von dieser 1 $^0/_0$igen sterilen Lösung wurde 1 ccm zu 9 ccm Agar gebracht, so, daß sich eine 1 $^0/_{00}$ige Verdünnung ergibt und Platten gegossen. Als Kontrollplatten solche, die ebensoviel $^1/_{10}$ n NaOH enthalten wie die Hämatinplatten. Auf beide Platten wurde ausgestrichen: Vibrio De. und B. Megatherium.

Auf der Kontrollplatte beide üppig gewachsen, auf der Hämatinplatte Vibrio De. gut gewachsen, B. Megatherium völlig im Wachstum gehemmt.

Es darf danach erwartet werden, daß in stärkeren Konzentrationen das Hämatin auch noch andere Bakteriengruppen, wahrscheinlich auch nur grampositive, hemmen wird. Allerdings ist es wegen der schlechten Löslichkeit des Hämatins schwer, in vitro mit stärker konzentrierten Lösungen einwandfrei zu arbeiten.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die bakterienhemmende Wirkung des Hämatins auch im Körper eine gewisse Rolle spielt. Schumm[1]) hat gemeinsam mit C. Hegler gefunden, daß Hämatin in wechselnder Menge bei verschiedenartigen pathologischen Zuständen im Serum auftreten kann, unter Umständen als färbender Hauptbestandteil, häufiger mit anderen Blutfarbstoffderivaten vergesellschaftet. Im Blutserum gesunder Menschen hat Schumm Hämatin bisher nicht gefunden, doch hält er nicht für ausgeschlossen, daß auch im normalen Blutserum geringste Spuren von Hämatin auftreten können. In einigen Fällen fand Schumm im Blutserum Kranker einen Hämatingehalt, der schätzungsweise einer 1$^0/_0$igen Blutlösung entspricht, Schumm und Hegler wiesen dann Hämatin auch in Zysten- und Zerebrospinalflüssigkeiten nach.

Über das Vorkommen von Mesohämatin im Organismus weiß man nichts. Ausgeschlossen ist aber nicht, daß ein solches Vorkommen vielleicht in sehr großer Verdünnung möglich ist. Das Mesohämatin ist ein Reduktionsprodukt des Hämatins; es ist gar nicht undenkbar, daß auch im Organismus unter Umständen solche Reduktionen vorkommen können. Es wäre eitel Spekulation, in dieser Hinsicht sich allerlei Vermutungen und Hypothesen hinzugeben. Aber wir wissen bis jetzt über die Beschaffenheit der im Blutserum wirksamen bakteriziden Stoffe (die ja wohl nicht einheitlich sind) fast nichts, und im Hämatin lernen wir zum erstenmal eine chemisch wohl definierte Substanz kennen, die bei bestimmten Zuständen im

1) Schumm, Z. f. phys. Ch. Bd. 87.

Blut vorkommt und in vitro auf einige Bakterienarten schädlich wirkt. Im Mesohämatin einen stark bakteriziden Stoff, dessen Vorkommen im Organismus wenigstens theoretisch denkbar ist.

7.

Überlegt man sich, welche Beschaffenheit des Moleküls dem Mesohämatin die hohe bakterizide Wirkung gegen grampositive Bakterien etwa verleihen mag, so fällt zunächst auf, daß es 4 Wasserstoffatome mehr als das ihm sonst molekülgleiche Hämatin enthält. Ob die Veränderung des Moleküls durch die Vermehrung und besondere Bindung der H-Atome für die eigenartige Wirkung allein in Betracht kommt, ist fraglich. Jedenfalls nehmen Mesoporphyrin und Mesohämatin in bezug auf die Konstitution eine Ausnahmestellung gegenüber ähnlichen Körpern ein. Es gibt manche Beispiele dafür, daß weitgehende Veränderungen der biologischen Wirkung allein durch verschiedene Menge und Bindung der H-Atome möglich ist, man erinnere sich an das ungiftige Cholin, das giftige Neurin. Ob das Mesoporphyrin allein auch bakterizide Wirkung entfaltet, läßt sich nicht entscheiden, da es im Nährboden ausflockt. Auffallend ist jedenfalls, daß nicht alle Metallverbindungen des Mesoporphyrins die Hemmungswirkung zeigen. Der Gedanke wäre naheliegend, es könnte wegen des Eisengehaltes des Mesohämatins das Metall allein den Ausschlag geben. Das ist aber wiederum ausgeschlossen, denn sonst müßte Hämatin in gleich intensiver Weise die Bakterien beeinflussen wie Mesohämatin, da es Eisen in gleicher Menge enthält. Es fragt sich, ob das Eisen durch ein anderes Metall ersetzbar ist, ob andere Metallverbindungen des Mesoporphyrins gleiche oder ähnliche starke Wirkungen ausüben. Leider sind diese Metallverbindungen vielfach recht schwer löslich, ich konnte daher nur wenige bis jetzt untersuchen. Leicht in der eben angegebenen Weise zu lösen ist z. B. die Manganverbindung des Mesoporphyrins. Dieses hemmt inder üblichen Versuchsordnung sehr stark.

Versuch.

Mangan-Mesoporphyrin 0,1 + 2 ccm $^1/_{10}$ n NaOH leicht erwärmt, dazu 8 ccm destillierten Wassers. Im Dampftopf sterilisiert. Davon auf 10 ccm Agar 1,0 beziehungsweise 0,5 usw. bis zur Verdünnung des Mittels 1 : 20000. Ausgestrichen wird Vibrio De. (Gram —) und B. Megatherium (Gram +). Vibrio wächst gut auf allen Platten, Megatherium wird noch bei 1 : 20000 völlig gehemmt.

Aber schon die analoge Zinkverbindung des Mesoporphyrins hemmt bei gleicher Versuchsanordnung nicht.

Ich will hier einstweilen nur beiläufig erwähnen, daß ich zwei im Molekülaufbau etwas verschiedene Magnesiumverbindungen des Mesoporphyrins untersuchte, von denen die eine hemmte, die andere nicht. Die Erklärung für diesen Unterschied soll weiteren Untersuchungen vorbehalten sein. Eine Reihe von Versuchen stellte ich auch mit weiteren Abbaustufen des Hämatoporphyrins, mit Pyrrolen und Pyrrolverbindungen an, konnte aber mit keiner einzigen eine Hemmungswirkung erzielen.

8.

Es bedürfte noch der Klarstellung, warum nur die grampositiven Bakterien durch Mesohämatin und ähnliche Verbindungen geschädigt werden. Hier gibt uns die Literatur mancherlei Aufschlüsse. Die Wirkung der Farbstoffe auf Bakterien ist gerade in den letzten Jahren Gegenstand eifrigsten Studiums gewesen. So wies Churchman[1]) nach, daß Gentianaviolett (das bekannte Gramfärbemittel), ferner andere Pararosaniline wie Parafuchsin, Dahlia, Methylviolett, aber auch Rosaniline, in sehr weitgehenden Verdünnungen auf die grampositiven Bakterien einen wachstumshemmenden Einfluß ausüben, während sie die gramnegativen ganz intakt lassen. Ähnliche Befunde erhob Zeiß[2]) mit Eosin, und auch mit anderen Farbstoffen konnten analoge Feststellungen gemacht werden.

Die Gramfestigkeit beruht nach Brudny und Eisenberg[3]) auf ihrer Permeabilität für die genannten Farbstoffe, während die gramnegativen für sie impermeabel sind. Die Farbstoffe würden also auf die gramnegativen Bakterien deswegen nicht, beziehungsweise viel weniger toxisch wirken, weil sie in den Bakterienleib nicht eindringen können. Eisenberg hat in neueren sehr eingehenden Arbeiten noch andere interessante Beobachtungen angestellt. So liegt die Ursache der Elektivität nicht nur in der größeren Permeabilität, sondern auch in dem größeren Speicherungsvermögen der grampositiven Arten für Farbstoffe. Von besonderem Interesse war mir, daß sporentragende Bazillen besonders farbstoffempfindlich sind, eine Beobachtung, die ich auch für das Mesohämatin bestätigen konnte. Auch sind gerade die Bakterien, bei denen mir der Nachweis der Hemmungswirkung des Hämatins gelang, grampositive Sporenträger.

Eisenberg[4]) stellt den Satz auf, daß die reversible Entwicklungs-

1) Journ. of exp. Med. Vol. 16, 17, 18.
2) Arch. f. Hyg. Bd. 79.
3) C. f. B. Bd. 71 und 82.
4) Ebenda.

hemmung durch Farbstoffe geradezu als Maßstab für ihre vitale Permeabilität durch die Bakterienzelle verwendet werden kann. Fast ausnahmslos ist die Hemmungswirkung wirklich eine streng elektive, indem grampositive Bakterien im allgemeinen 3—10000fach stärker beeinflußt werden wie gramnegative. Die elektive Wirkung der Blutfarbstoffderivate findet also aus einer ziemlich allgemeinen Eigenschaft der Farbstoffe ihre Erklärung.

Interessant ist, was Eisenberg über die Einführung von Metallen in das Farbstoffmolekül feststellte. Durch Einführung von antiseptisch wirkenden Metallen konnte er unter Steigerung der Hemmungswirkung die Elektivität herabsetzen oder aufheben. So erklärt sich uns die wesentliche Bedeutung des Metalls im Molekül für die Hemmung überhaupt, die Erklärung, warum in unserem Falle das Mesohämatin hemmt, das Mesoporphyrin nicht. Die Elektivität ist allerdings bei den untersuchten Blutfarbstoffderivaten durch das Metall nicht merklich gestört. Vielleicht, daß den besonders antiseptischen Metallen wie Ag und Hg diese verstärkte Wirksamkeit zukäme. Hat man doch neuerdings mit Silberfarbstoffverbindungen, wie mit Argochrom und Argoflavin, bei septischen Prozessen günstige Erfahrungen gemacht. Leider konnte ich Silbersalze des Mesoporphyrins noch nicht untersuchen, ich erhoffe aber von solchen und ähnlichen Verbindungen gute Resultate.

Nachdem die geringere Widerstandsfähigkeit der grampositiven Bakterien durch ihre größere Permeabilität verschuldet ist, kann man erwarten, daß chemische Stoffe um so mehr bakterizid wirken, je mehr der Bau ihres Moleküls sie zur Permeabilität durch die lipoidreiche Bakterienmembran geeignet macht.

Nach den von H. Meyer und Overton[1]) aufgefundenen Gesetzen wird ein Körper aus einem wässerigen Medium um so rascher von der Bakterienzelle aufgenommen, je leichter er in Lipoiden, d. h. in den lipoiden Grenzschichten des Bakterienleibes, löslich ist. Ihrer Lipoidlöslichkeit verdanken ja auch die Phenole, Kresole und ähnliche Verbindungen ihre vorzügliche antiseptische Wirkung. Auch der besondere Desinfektionswert des Sublimats gegenüber anderen Quecksilberverbindungen wird auf die stärkere Lipoidlöslichkeit zurückgeführt. Von diesem Gedanken ausgehend, suchte ich durch einen einfachen Versuch festzustellen, ob in den von mir verwandten, schwach alkalischen Farbstofflösungen das Salz des Mesohämatins zu lipoiden Stoffen eine nähere Beziehung hat als die in den ent-

1) Vierteljahrsschrift der Naturforschergesellschaft in Zürich, 1899.

sprechenden Lösungen vorhandenen Verbindungen des Hämatins und des Hämatoporphyrins:

Ich schüttelte die schwach alkalische wässerige Stammlösung (vgl. S. 272) mit Äther aus: Mesohämatin und Mangan-Mesoporphyrin gehen bedeutend reichlicher in diesen über als Hämatin und Hämatoporphyrin. Vielleicht ist damit eine teilweise Erklärung der besonderen Wirksamkeit — im besonderen des Wirkungsunterschiedes zwischen Mesohämatin und Hämatin — gegeben. Eisenberg bestreitet allerdings, daß die Lipoidlöslichkeit eine Rolle spiele. Nach ihm besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Toxizität und Permeabilität der Farbstoffe einerseits, ihrer Farbstoffnuance, ihrer Lipoidlöslichkeit, ihrem kolloidalen Charakter andererseits: dagegen scheint die Farbstärke und ausgesprochene Basizität oder Azidität von Einfluß zu sein. Ich kann in dieser Hinsicht nichts Entscheidendes über die von mir untersuchten Verbindungen aussagen. Es ist mir nicht sehr wahrscheinlich, daß bei den von mir geprüften Blutfarbstoffderivaten die Basizität beziehungsweise Azidität, noch weniger die Farbstoffstärke von ausschlaggebender Bedeutung sind.

In neuerer Zeit vertritt Eisenberg[1]) die Ansicht, daß die meisten Salzwirkungen auf Bakterien größtenteils mit kolloidchemischen Vorgängen zusammenhängen, die in Änderung der Dispersität der Biokolloide bestehen, Quellung, Entquellung und Fällung seien hierbei die wichtigsten Momente.

Das sind im wesentlichen die theoretischen Vorstellungen, die man sich bis jetzt über die Wirkung der Farbstoffe auf die Bakterien gebildet hat. Ob sie für die besondere Beziehung der bakteriziden Blutfarbstoffderivate zu den Bakterien hinreichend sind, ob dem Molekül dieser Verbindungen, von ihrem Farbstoffcharakter abgesehen, nicht noch andere die antiseptische Wirkung bedingende spezifische Eigenschaften innewohnen, ist fraglich. Weitere ergänzende Versuche sind notwendig.

Die vordringlichsten Untersuchungen sind jedenfalls solche, die sich mit der Aufdeckung geeigneter bakterizider Metallverbindungen des Mesohämatins und einer genauen Feststellung ihrer chemo-therapeutischen Verwendbarkeit befassen.

Zusammenfassung des 2. Teils.

Von Derivaten des Blutfarbstoffs entfalten das Mesohämatin und einige anderen Metallverbindungen des Mesoporphyrins (z. B. Mangan und Magnesium) eine beträchtliche wachstumshemmende und abtötende

1) l. c.

Wirkung auf Bakterien. Diese Bakterizidie richtet sich ausschließlich gegen grampositive und nicht gegen gramnegative Bakterien.

So werden z. B. hämolytische Streptokokken einer Mesohämatinverdünnung von 1 : 64000 in 2 Stunden abgetötet, in einer Verdünnung von 1 : 128000 noch sehr deutlich im Wachstum gehemmt.

Eine deutliche hemmende Wirkung ist nachweisbar:

bei Pneumokokken bis 1 : 64000,
bei Milzbrand bis 1 : 512000,
bei Staphylokokken bis 1 : 2560000.

Bei der hemmenden und abtötenden Wirkung des Mesohämatins spielt Sensibilisierung durch Licht keine Rolle.

Paramäcien verlieren in Mesohämatin- und Hämatoporphyrinlösung schon nach 1/4 Stunde ihre Beweglichkeit, in Hämatin- und Bilirubinlösung auch nach 24 Stunden nicht.

Die Phagocytose von Warmblüterleukocyten wurde weder in vitro noch in vivo durch Mesohämatin behindert.

Hämatin hemmt in einer Verdünnung 1 : 1000 bei schwach alkalischer Reaktion deutlich Milzbrandbazillen und B. Megatherium.

Mit Hämatoporphyrin, Kot- und Urinporphyrin, Bilirubin, verschiedenen Pyrrolen konnte keine Hemmung erzielt werden.

Die größere Empfindlichkeit der grampositiven Bakterienarten beruht auf einer Gesetzmäßigkeit, die gegen viele Farbstoffe, wie z. B. Eosin und die Gramfärbemittel, nachweisbar ist. Die Ursache ist wahrscheinlich die größere Permeabilität der grampositiven Bakterien.

Die Ursache der starken Wirksamkeit von Mesohämatin und ähnlichen Verbindungen ist nicht völlig geklärt. Das Vorhandensein eines Metalls im Molekül und die Lipoidlöslichkeit scheinen von Bedeutung zu sein.

Tafelerklärung.

Tafel II.

Das farbige Original dieser Tafel konnte wegen der ungemein hohen Reproduktionskosten (1200 Mark) nicht als farbige Lithographie wiedergegeben werden. Die vorliegende Photographie der farbigen Tafel zeigt besonders bei Nr. 1—4 leider gerade das Charakteristische sehr mangelhaft. Es bleibt nichts übrig als die Farben im einzelnen zu erläutern.

Abb. 1. 2—3 Tage alte Kolonie von B. megatherium in 6%iger Blutagarplatte, Hofbildung. Pigmenteinlagerung in der Kolonie. Bildung von alkalischem Hämatin in der Umgebung der Kolonie. (Farben: Die Kolonie in der Mitte schwach bräunlich, der Hof um die Kolonie olivengrün, die Zone völliger Aufhellung schwach gelblich, außen der unveränderte Blutagar rot.)

Abb. 2. Trypsinpulver auf 6%iger Blutagarplatte aufgestreut, etwa 24 Stunden alt. Hof- und alkalische Hämatinbildung. (Farben genau wie bei Abb. 1.)

Abb. 3. Kolonien von B. megatherium auf Hämatinagar (etwa 1:10000). Keine Höfe, starke Pigmentanhäufung in den Kolonien. (Grundfarbe [Nährboden]: olivengrün. Pigmentanhäufung der Kolonien: rötlich braun. Der durch die Mangelhaftigkeit der Reproduktion anscheinend hellere Rand um das rotbraune Pigment ist keine Aufhellung des Nährbodens, sondern die pigmentärmere Außenzone der Bakterienkolonie.)

Abb. 4. In Blutagar eingesetzte Scheibchen, vgl. S. 266. a) Halbe Menge Hämatin. b) Gleiche Menge Hämatin. c) Halbe Menge Hämoglobin. (Hier wäre es ganz besonders auf richtige Wiedergabe der Farben angekommen. Blutagarfarbe: rot. a) Ganz schwach grünlich gelb. b) Etwas stärker grünlich gelb. c) Ganz schwach rötlich.)

Abb. 5. In gewöhnlichen Agar eingesetzte Scheibchen, vgl. S. 266. a) Nicht hämolytisch, keine Diffusion. b) Hämolytisch, Diffusion. (Agarfarbe: schwach bräunlich. a) Rot. b) Etwas heller rot, Hof noch heller und verwaschener rot.)

Abb. 6. B. megatherium auf Fuchsinkaseinagar. Deutliche Hofbildung und Farbstoffaufnahme in die Kolonie. (Farbe des Nährbodens und der Pigmenteinlagerung in der Kolonie schwach karmin[fuchsin-]rot.) Vgl. S. 266.

Abb. 7. Kasein-(chinesische)Tuscheagar. a) Aufgestreutes Trypsinpulver, Hofbildung. b) Bakterienkolonien: Hofbildung.

Abb. 8. Tuscheagar ohne Kasein. B. megatherium: keine Hofbildung.

Abb. 9. Kasein-(chinesische)Tuscheagar. B. megatherium: Hofbildung.

Abb. 7—9 sind, da an und für sich schwarz, richtig wiedergegeben.

Tafel III/IV.

Die Bilder stellen photographische Aufnahmen von Agarplatten (Vergr. Obj. 2, Okul. 4 Leitz) dar. Je 10 ccm verflüssigten, auf 44° abgekühlten Agars, der Hämatin bzw. Mesohämatin in den unter den Bildern angegebenen Verdünnungen enthielt, wurden je mit drei Ösen einer 24 Stunden alten Milzbrandkultur beimpft und dann zu Platten ausgegossen. Aufnahme nach 24stündiger Bebrütung bei 37°.

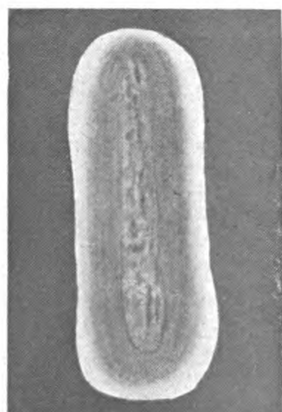


Abb. 1.

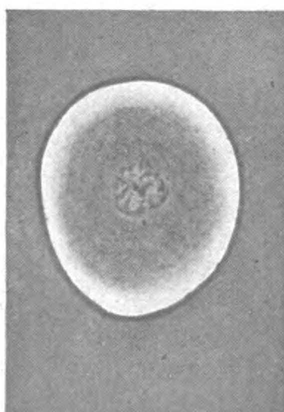


Abb. 2.

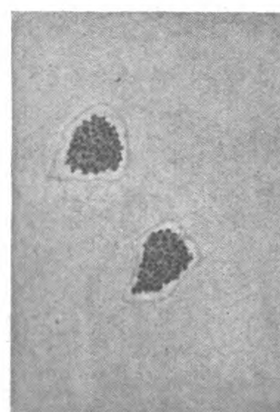


Abb. 3.

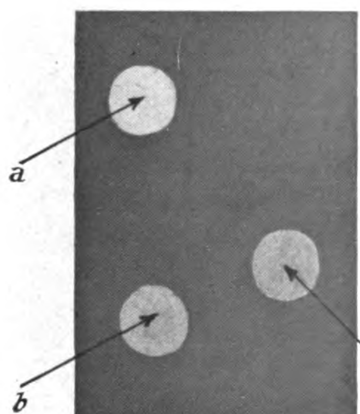


Abb. 4.

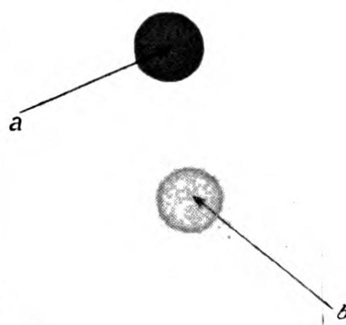


Abb. 5.

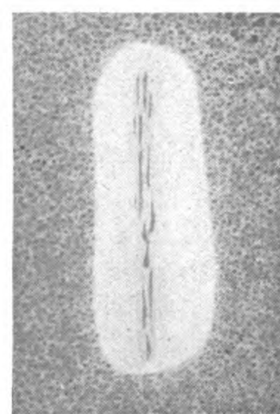


Abb. 6.

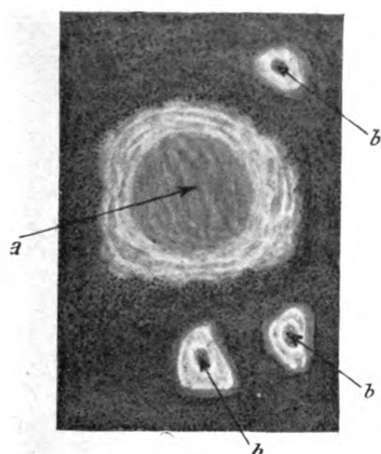


Abb. 7.

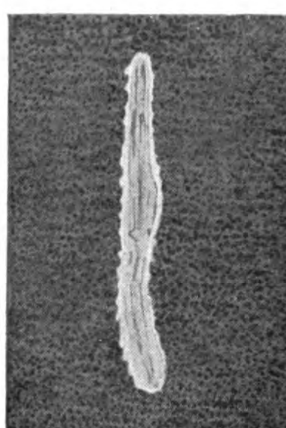


Abb. 8.

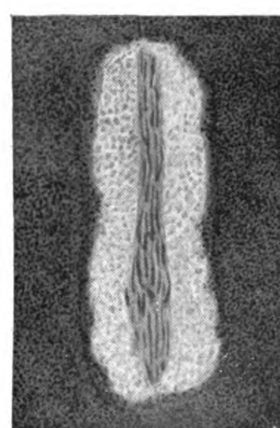


Abb. 9.

Kämmerer.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

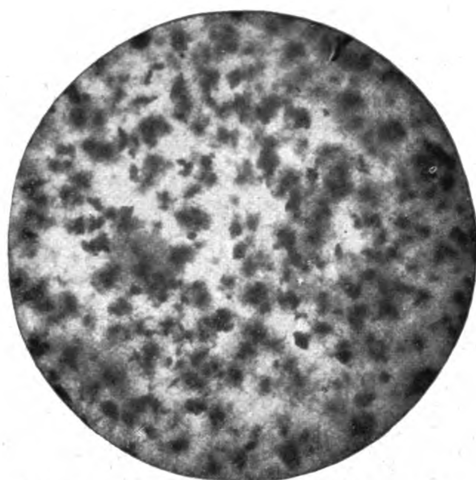


Abb. 1. Haematin 1 : 2000 (Kontrolle).

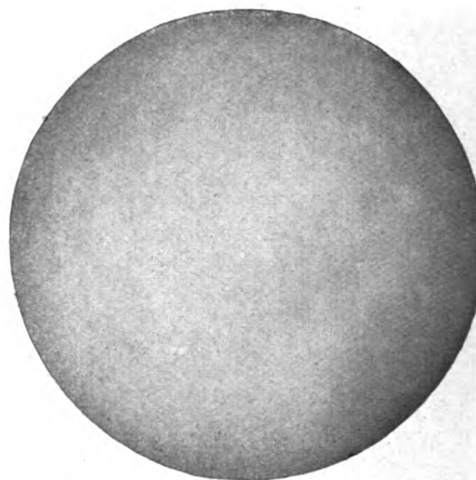


Abb. 2. Mesohaematin 1 : 8000.

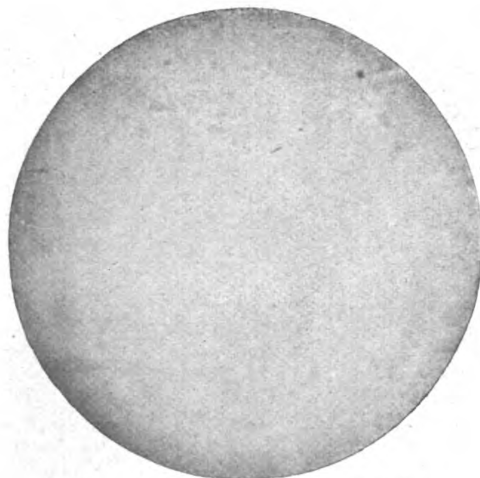


Abb. 3. Mesohaematin 1 : 16000.

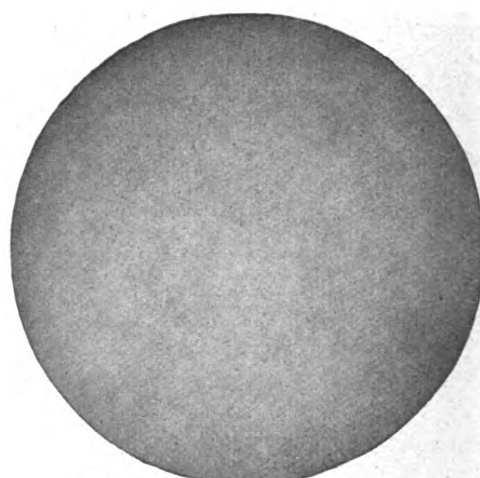


Abb. 4. Mesohaematin 1 : 32000.

Kämmerer.

Verlag von I

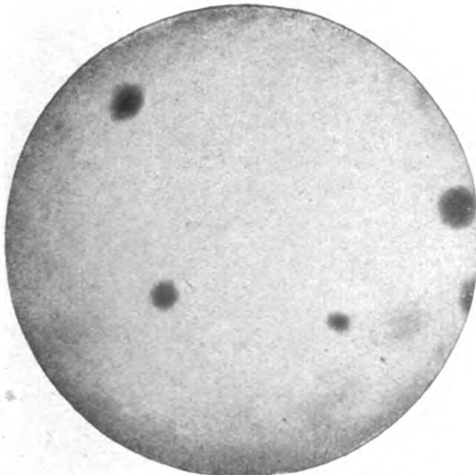


Abb. 5. Mesohaematin 1 : 64000.

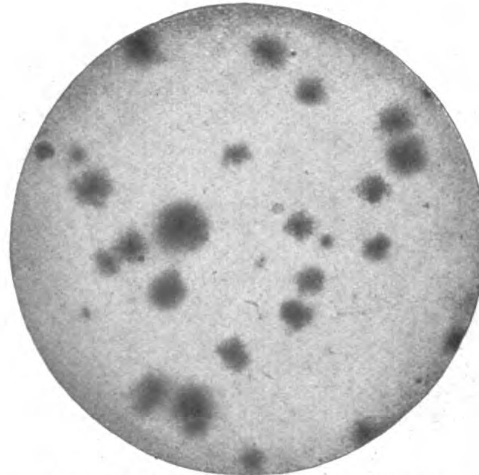


Abb. 6. Mesohaematin 1 : 128000.

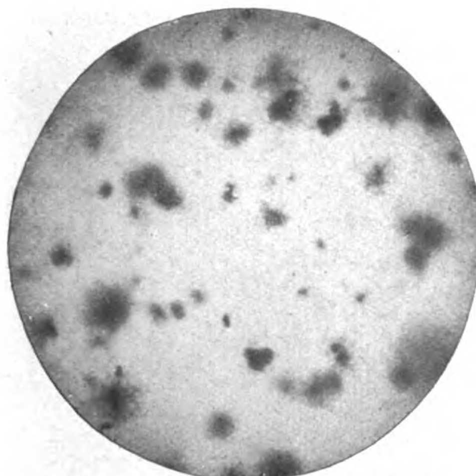


Abb. 7. Mesohaematin 1 : 256000.

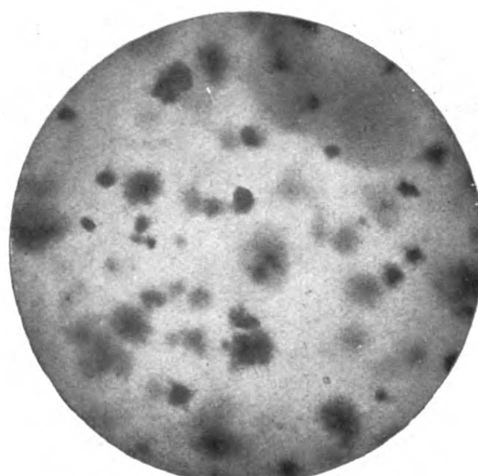


Abb. 8. Mesohaematin 1 : 512000.

W. Vogel in Leipzig.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Adsorption von Giften an Bestandteile des tierischen Körpers.

I. Das Bindungsvermögen von Serum und Hirnsubstanz für Kokain.

Von

Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen,

Direktor des pharmako-therapeutischen Institutes der Reichsuniversität Leiden

und

L. Eerland.

(Mit 1 Abbildung und 3 Kurven.)

In einer früheren Mitteilung[1]) hat Storm v. Leeuwen nachgewiesen, daß in dem Serum und in Geweben von Kaninchen Stoffe vorkommen, welche die Fähigkeit besitzen, Pilokarpin unwirksam zu machen, und zugleich vermochte er den Nachweis zu erbringen, daß dieses Unwirksammachen nicht durch eine Destruktion des Pilokarpins geschieht, sondern dadurch, daß das Pilokarpin physikalisch durch bestimmte Bestandteile des Serums, deren Art noch nicht bestimmt werden konnte, gebunden wird. Aus quantitativen Untersuchungen hatte sich ihm zugleich gezeigt, daß diese physikalische Bindung nach denselben Gesetzen erfolgt, die bei der Adsorption von Farbstoffen an Tierkohle gelten.

In dieser ersten Mitteilung hat Storm v. Leeuwen schon darauf hingewiesen, daß die Bindung von Pilokarpin an Kaninchenserum nicht eine vereinzelt dastehende Erscheinung ist, sondern daß auf Grund einer Anzahl in der Literatur beschriebener Tatsachen es als wahrscheinlich erachtet werden muß, daß derartige Adsorptionen von

1) W. Storm van Leeuwen, Sur l'existence dans le corps des animaux de substances fixant les alcaloides. Arch. Neerl. de Physiol. 1918, Tome 2, S. 650.

Alkaloiden im tierischen Körper häufig vorkommen. So ist es von vielen Giften (Digitalis, Atropin, Kokain, Strychnin usw.) bekannt, daß sie durch tierisches Gewebe unwirksam gemacht werden können. Dieses Unwirksammachen hat man in der Regel als eine Zersetzung des Giftes aufgefaßt: wir halten es indessen für wahrscheinlich, daß in vielen jener Fälle nicht eine Zersetzung, sondern eine physikalische Adsorption im Spiele ist. Wir leugnen keineswegs, daß auch in zahllosen Fällen auf chemischem Wege Gifte im Körper unwirksam gemacht werden können; aber wir glauben, daß vor dem Eintreten dieses Prozesses wiederholt eine physikalische Adsorption stattfinden wird. Wir erachten die Frage, ob Gifte auf chemischem Wege oder durch Adsorption unwirksam gemacht werden, darum für so wichtig, weil die erste Erscheinung nicht, die zweite dagegen aber wohl den großen Unterschied in Empfindlichkeit verschiedener Individuen für Gifte, die eine sehr schnell eintretende akute Vergiftung herbeiführen, zu erklären vermöchte.

Das nachstehende Beispiel möge dies illustrieren:

Es ist bekannt, daß die Empfindlichkeit verschiedener Personen gegenüber Kokain sehr variiert. Nach Hatcher und Eggleston[1]) sind Fälle bekannt, in welchen 16 mg und 20 mg subkutan verabfolgt, den Tod verursachten und wieder andere Fälle, wo 1,25 g Kokain subkutan ohne irgendwelche Schädigung ertragen wurde. Genannte Forscher haben überzeugend bewiesen, daß Kokain, Novokain und viele andere Lokalanästhetika nach Injektion bei einem Tiere sehr schnell unwirksam gemacht werden, und des ferneren, daß verschiedene Gewebe, besonders die Leber, diese Gifte auf chemischem Wege zersetzen können. Im Prinzipe war dies übrigens bekannt, denn Bier hatte schon früher durch Versuche mit Kaninchen nachgewiesen, daß Kokain, welches eine Zeitlang mit tierischem Gewebe in Kontakt gewesen war, hierdurch an Wirksamkeit eingebüßt hatte, während Sano[2]) für Kokain dasselbe in Bezug auf Hirn- und Rückenmarksubstanz konstatiert hatte. Sowohl Bier als Sano glaubten, daß diese Beeinträchtigung der Wirkung infolge chemischer Zersetzung stattfindet.

1) C. Eggleston and R. Hatcher, A further contribution to the pharmacology of the local anaesthetics. Journ. Pharm. and exp. Therap. 1919, Vol. XIII, S. 433.

2) Torato Sano, Über die Entgiftung von Strychnin und Kokain durch das Rückenmark. Ein Beitrag zur physiologischen Differenzierung der einzelnen Rückenmarksabschnitte. Pflügers Arch. 1907, Bd. 120, S. 367. — Derselbe, Über das entgiftende Vermögen einzelner Gehirnabschnitte gegenüber dem Strychnin. Ebenda 1908, Bd. 124, S. 369.

An der Richtigkeit der Behauptung Hatchers und Egglestons, daß die Leber in einem hohen Grade Kokain zu zersetzen vermag, ist nicht zu zweifeln, aber dies kann niemals so schnell vor sich gehen, daß hierdurch die ungemein großen Unterschiede in der Empfindlichkeit verschiedener Menschen erklärt werden können. Wenn eine bestimmte Person nach Injizierung einiger Milligramm Kokain nach kurzer Zeit (einigen Minuten) schwere Vergiftungserscheinungen aufweist, kann der Grund hierfür nicht in dem Umstande zu suchen sein, daß in ihrem Körper das Kokain nicht schnell genug zersetzt wird; denn so schnell kann dies auch bei normalen Individuen nicht erfolgen, worauf übrigens Hatcher und Eggleston selber hinweisen. Es scheint uns nun, daß eine mögliche Erklärung für die anormale Empfindlichkeit mancher Personen für Kokain die folgende sein könnte: Wenn man einem normalen Menschen oder Tiere Kokain injiziert, wird dessen Bindung auf zweierlei Weise geschehen können und zwar: a) an denjenigen Stellen, wo es eine Wirkung ausübt (u. a. im zentralen und peripheren Nervensystem), b) an anderen Stellen (u. a. an freie im Blute vorkommende Chemorezeptoren). Die Empfindlichkeit eines bestimmten Individuums gegen Kokain wird dann zum großen Teile durch das Verhältnis zwischen der Menge der unter a und b genannten Bindungsstellen bestimmt werden.

Wenn man dieser Hypothese eine Unterlage verschaffen will, dann ist zunächst zu untersuchen, ob die unter b genannten Stellen tatsächlich im Körper bestehen. Dies zu ermitteln, war der Zweck dieser Mitteilung.

Daß Kokain durch tierisches Gewebe unwirksam gemacht werden kann, ist, wie schon erwähnt, durch Untersuchungen von Bier, Sano, Hatcher, Eggleston und andern bekannt. Unsere Aufgabe bestand nun darin, zu untersuchen, ob dieses Unwirksammachen durch chemische Bindung erfolgt. Zu diesem Zwecke mußte Folgendes geschehen:

1. Es mußte die Wirkung einer Kokainlösung von bekannter Stärke auf ein bestimmtes Organ ermittelt werden.

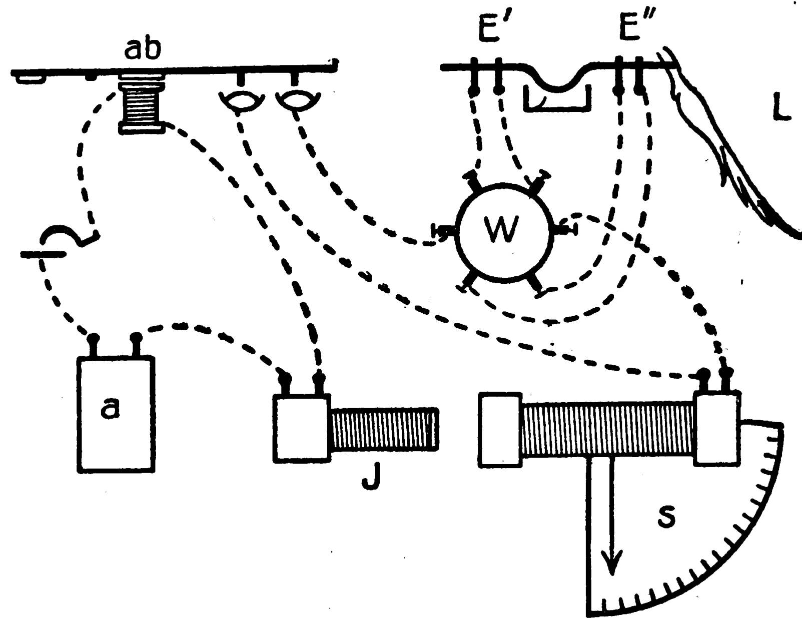
2. Es war nachzuweisen, daß die Kokainlösung nach Hinzufügung eines tierischen Gewebes an Wirksamkeit einbüßte.

3. Es mußte nachgewiesen werden, daß in dem weniger wirksamen Gemisch das Kokain nicht zersetzt war, so daß alles Kokain in wirksamem Zustande dem Gemische entzogen werden konnte.

Als Kriterium für die Kokainwirkung wurde der Einfluß von Kokain auf den Nervus ischiadicus des Frosches gewählt und als

Methode die von Zorn angegebene[1]). Diese Methode möge hier kurz beschrieben werden an der Hand der Abbildung, die den Mitteilungen Zorns entlehnt ist.

Der Nerv eines Muskelnervenpräparates wird durch ein Ebonitschüsselchen geleitet, in welches die Kokainlösung (oder andere Flüssigkeiten) gegossen werden; an beiden Seiten derjenigen Stelle, wo der Nerv mit dem Lokalanästhetikum in Kontakt ist, lassen sich Elektroden anbringen, die mit der Sekundärspule eines Induktoriums in Verbindung stehen. Mittels einer Pohlschen Wippe kann der Nerv



Von Zorn benutzter Apparat (entlehnt einer seiner Mitteilungen).

abwechselnd bei E' und E'' gereizt werden. Zunächst wird nun bestimmt, bei welchem Stande der Sekundärspule (ablesbar bei s) der Muskel gerade noch sowohl von E' als von E'' aus gereizt werden kann; danach wird die Flüssigkeit mit dem Lokalanästhetikum in das Ebonitschüsselchen gegossen und jetzt untersucht, wie stark die Lösung sein muß, damit nach einer kurzen Zeit der Muskel von der Elektrode E' aus nicht mehr reizbar ist. Von E'' aus muß der Muskel reizbar bleiben zur Kontrolle, daß während des Versuches die Reizbarkeit des Muskels selbst nicht verringert ist. Als Untersuchungs-

1) Zorn, Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose. II. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12, S. 529. — W. Storm van Leeuwen, Physiologische waardebepalingen van geneesmiddelen. Haarlem. de Erven Bohn 1919.

objekt diente stets ein Gastrocnemius-Ischiadicuspräparat von Rana esculenta, und es wurde Sorge getragen, daß die Zimmertemperatur während der Versuche konstant blieb. Vor dem Versuche überzeugten wir uns, daß die Flüssigkeiten, mit denen wir später das Kokain mischten, an sich den Nerven indifferent waren. Es zeigte sich, daß dies sowohl mit der Ringerschen Flüssigkeit von 0,6 °/₀ als von 0,9 °/₀ NaCl, mit dem Serum, als auch der Hirnsubstanz der Fall war.

Versuch 1.

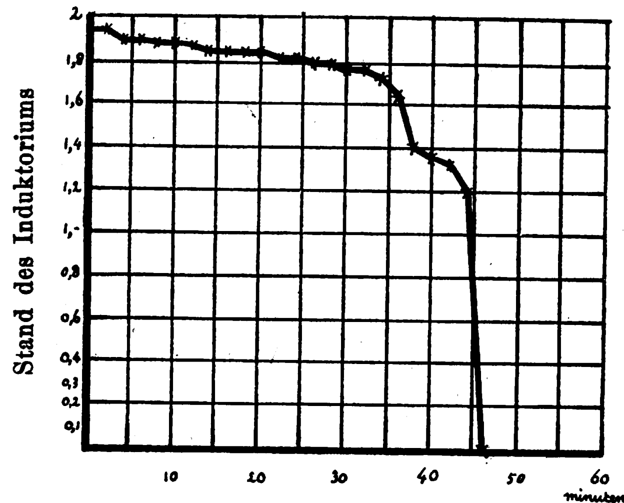
Als Flüssigkeit wurde benutzt: 0,2 ccm Cocain. hydrochloricum (5 °/₀) und 4 ccm 0,9 °/₀ Ringersche Flüssigkeit, also eine Lösung von 1/4 °/₀ Kokain in 0,9 °/₀ Ringer. Hierbei wurde gefunden:

Akkumulator 2 Volt.

Reizung um:	Stand des Induktoriums bei Reizung bei (E')	Kontrolle (E'')
3.00 Uhr	1,96	1,96
3.02 »	1,96	1,96
3,04 »	1,92	1,96
3,06 »	1,92	1,96
3,08 »	1,90	1,96
3,10 »	1,90	1,96
3,12 »	1,88	1,96
3,14 »	1,86	1,96
3,16 »	1,86	1,96
3,18 »	1,86	1,96
3,20 »	1,86	1,96
3,24 »	1,82	1,96
3,26 »	1,82	1,96
3,28 »	1,80	1,96
3,30 »	1,80	1,96
3,32 »	1,78	1,96
3,34 »	1,78	1,96
3,36 »	1,74	1,96
3,38 »	1,64	1,96
3,40 »	1,40	1,96
3,42 »	1,38	1,96
3,44 »	1,34	1,96
3,46 »	1,2	1,96
	(Bei stärkstem Strom keine Kontraktion mehr)	(Muskel noch gut reizbar)

Nach 48 Minuten war also durch Einwirkung von 1/4 °/₀ iger Kokainlösung der Nerv für Reizung unempfänglich geworden.

Der Verlauf des Versuches ist in Kurve 1 in Kurvenform dargestellt.



Kurve 1. Wirkung von 1/4% Cocain. hydrochloricum auf den Nervus ischiadicus eines Muskelnervenpräparates von Rana esculenta. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Der bei indirekter Reizung zur Kontraktion des Muskels erforderliche Reiz.

Derselbe Versuch wurde einige Male wiederholt und dabei wurde gefunden:

Versuch 2:	1/4%ige	Kokainlösung.	Nerv	unreizbar	nach	43	Minuten.
» 3:	1/4%ige	»	»	»	»	42	»
» 4:	1/4%ige	»	»	»	»	44	»
» 5:	1/4%ige	»	»	»	»	43	»
» 6:	1/4%ige	»	»	»	»	42	»
» 7:	1/4%ige	»	»	»	»	45	»
» 8:	1/4%ige	»	»	»	»	41	»
» 9:	1/4%ige	»	»	»	»	42	»
» 10:	1/4%ige	»	»	»	»	43	»

Also ist durchschnittlich in 1/4%iger Kokainlösung der Nerv unreizbar in 43 Minuten.

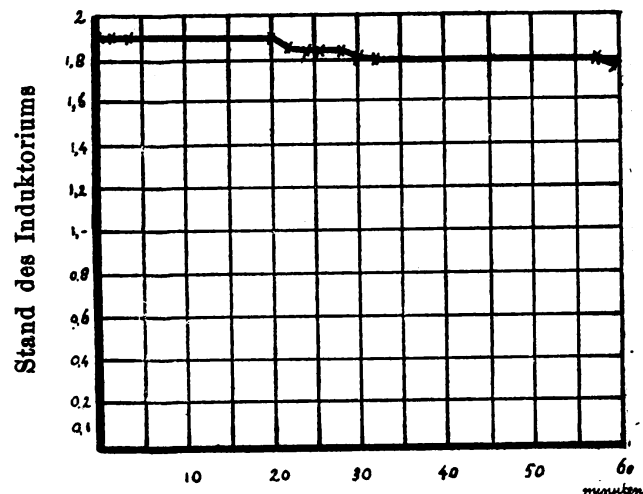
Hierauf wurde das Adsorptionsvermögen von Menschenblutserum untersucht.

Versuch 11.

Die Flüssigkeit bestand aus 0,1 ccm 5%iger Kokainlösung und 1,9 ccm Menschenserum, also einer Konzentration von 1/4% Kokain in Serum.

Der Muskel blieb in diesem Falle während einer Stunde normal reizbar, so daß die Wirkung von 5 mg Kokain durch 2 ccm Menschenserum

aufgehoben ist. Der Verlauf dieses Versuches ist in Kurve 2 in Kurvenform dargestellt.



Kurve 2. Einwirkung von 1/4 % Kokain in Menschenserum auf den Nervus ischiadicus eines Muskelnervenpräparates von Rana esculenta.

Darauf wurde Versuch 11 mit Hundeserum wiederholt.

Versuch 12.

Als Flüssigkeit wurde benutzt: 0,1 ccm 5 %iges Kokain und 2 ccm Hundeserum, also etwa 1/4 % Kokain in Serum (s. Tabelle).

Nach 2 Minuten Reizung	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')	Nach 2 Minuten Reizung	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')
4 Minuten	1,9	1,9	34 Minuten	1,86	1,9
6 »	1,9	1,9	36 »	1,86	1,9
8 »	1,9	1,9	38 »	1,86	1,9
10 »	1,9	1,9	40 »	1,84	1,9
12 »	1,9	1,9	42 »	1,84	1,9
14 »	1,9	1,9	44 »	1,82	1,9
16 »	1,9	1,9	46 »	1,8	1,9
18 »	1,9	1,9	48 »	1,8	1,9
20 »	1,9	1,9	50 »	1,8	1,9
22 »	1,9	1,9	52 »	1,8	1,9
24 »	1,9	1,9	54 »	1,8	1,9
26 »	1,9	1,9	56 »	1,8	1,9
28 »	1,9	1,9	58 »	1,8	1,9
30 »	1,86	1,9	60 »	1,8	1,9
32 »	1,86	1,9			

Auch hierbei sieht man deutlich die hemmende Wirkung des Serums.

Ein ähnliches Resultat ergaben Versuch 13 mit Katzenserum und Versuch 14 mit Kaninchenserum. Hierauf wurde versucht, das Kokain wieder aus der Adsorption mit dem Serum zu befreien. Hierzu wurde die Flüssigkeit aus den Versuchen 12 und 13 benutzt und folgendermaßen verfahren:

Zu 14 ccm der genannten Flüssigkeit (Serum und Kokain) wurde das $1^1/_2$ fache Volumen 96 $^0/_0$ igen Alkohols und 2 Tropfen HCL hinzugesetzt. Das Gemisch wurde zentrifugiert und filtriert, wodurch ein trübes Filtrat erhalten wurde. Der Niederschlag wurde mit Alkohol nachgewaschen und ein Teil des letzteren durch Eindampfen in vacuo entfernt. Dann wurde die Lösung sauer gemacht und zweimal mit Äther ausgeschüttelt, worauf Ansäuerung des Ätherextraktes mit $^1/_{10}$ n HCL erfolgte, um das Kokain in wässeriger Lösung zu erhalten, und endlich wurde diese Lösung wieder mit Natriumbikarbonat neutralisiert. Mit der so erhaltenen Flüssigkeit wurde der Versuch wiederholt.

Versuch 15.

Als Flüssigkeit dient die letztgenannte Lösung von Versuch 12 nach Extraktion mit Alkohol, mit einem berechnungsmäßigen Kokaingehalt von $^1/_4$ $^0/_0$.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')	Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')
2 Minuten	1,96	1,96	24 Minuten	1,5	1,96
4 »	1,96	1,96	26 »	1,4	1,96
6 »	1,9	1,96	28 »	1,38	1,96
8 »	1,74	1,96	30 »	1,32	1,96
10 »	1,68	1,96	32 »	1,26	1,96
12 »	1,68	1,96	34 »	1,2	1,96
14 »	1,68	1,96	36 »	1,18	1,96
16 »	1,66	1,96	38 »	1,1	1,96
18 »	1,6	1,96	40 »	(Keine Kontraktion mehr)	1,96
20 »	1,56	1,96			
22 »	1,52	1,96			

Also nach 40 Minuten war der Nerv anästhetisch, woraus erhellt, daß in der Tat durch die Behandlung mit Säure und Alkohol alles Kokain wieder aus der Bindung mit Serum befreit war (normaler Wert für $^1/_4$ $^0/_0$ Kokain ist 43 Minuten).

Versuch 16.

Als Flüssigkeit dient die mit Alkohol und Säure behandelte Flüssigkeit von Versuch 13. Auch hierbei beobachteten wir, daß nach 40 Minuten

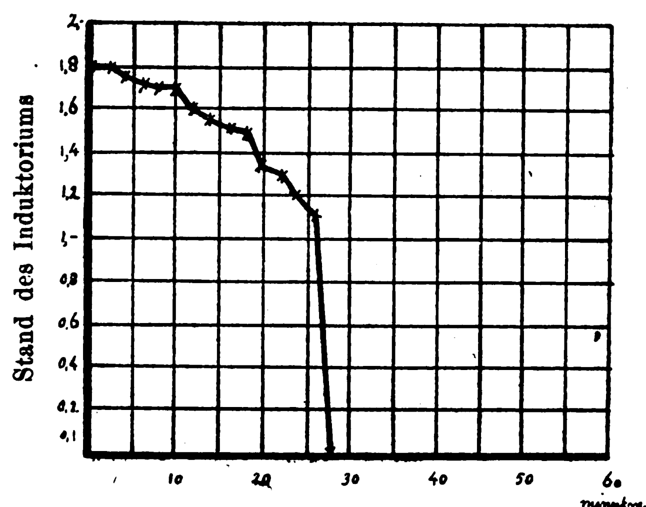
der Muskel nicht mehr zur Kontraktion zu bringen war, so daß also dieser Versuch dasselbe Resultat ergab wie Versuch 15.

In den darauffolgenden Versuchen wurde mit einer stärkeren Kokainlösung experimentiert, nämlich mit einer solchen von 1/2 %.

Versuch 17.

Die Flüssigkeit besteht aus 0,4 ccm 5 %igem Kokain und 4 ccm Ringerscher Flüssigkeit (0,9 %), also 1/2 % Cocain hydrochloricum.

Das Ergebnis dieses Versuches ist in Kurve 3 in Kurvenform dargestellt. Nach 28 Minuten war der Nerv bei E' unreizbar, während



Kurve 3. Einwirkung von 1/2 %iger Lösung von Cocain. hydrochloricum in Ringerscher Flüssigkeit (von 0,9 %) auf den Nervus ischiadicus eines Muskelnervenpräparates von Rana esculenta.

sich durch Reizung mit Elektrode E'' zeigte, daß der Nerv selbst gut reizbar geblieben war. Zwei andere Versuche verliefen in derselben Weise.

Versuch 18.

Als Flüssigkeit 1/2 %ige Kokainlösung. Der Nerv ist nach 30 Minuten unreizbar.

Versuch 19.

Als Flüssigkeit 1/2 %ige Kokainlösung. Der Nerv ist nach 30 Minuten unreizbar. Im Durchschnitt wird also mit 1/2 % Kokain der Nerv unreizbar nach 29 1/2 Minuten. Wurde nun Serum hinzugesetzt, dann trat auch hier die adsorbierende Wirkung wieder deutlich zutage.

Versuch 20.

0,4 ccm 5%iges Kokain und 4,5 ccm Kaninchenserum = $^{1}/_{2}$% Cocain. hydrochloricum im Serum.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums Elektrode (E')	Kontrolle (E'')	Reizung nach:	Stand des Induktoriums Elektrode (E')	Kontrolle (E'')
2 Minuten	1,8	1,8	44 Minuten	1,78	1,8
4 »	1,8	1,8	46 »	1,78	1,8
6 »	1,8	1,8	48 »	1,78	1,8
8 »	1,8	1,8	50 »	1,78	1,8
10 »	1,8	1,8	52 »	1,78	1,8
12 »	1,8	1,8	54 »	1,76	1,8
14 »	1,8	1,8	56 »	1,76	1,8
16 »	1,8	1,8	58 »	1,76	1,8
	1,8	1,8	60 »	1,76	1,8
42 »	1,8	1,8			

Auch bei Versuch 20 wurde also eine deutliche Hemmung durch Serum wahrgenommen; denn nach 1 Stunde war das Leitungsvermögen nur noch unerheblich vermindert.

Dieser Versuch wurde wiederholt (Versuch 21) und auch hierbei tritt nach 1 Stunde noch keine Anästhesie des Nerven ein.

Darauf wurde die Wirkung von 1% Kokain untersucht.

Versuch 22.

Flüssigkeit: 0,8 ccm 5%ige Kokainlösung und 4,2 ccm Ringerscher Flüssigkeit von 0,9% = 1% Cocain. hydrochloricum in Ringerscher Flüssigkeit.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle	Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle
2 Minuten	1,9	1,9	14 Minuten	1,6	1,9
4 »	1,9	1,9	16 »	1,4	1,9
6 »	1,88	1,9	18 »	1,3	1,9
8 »	1,84	1,9	20 »	1,2	1,9
10 »	1,8	1,9	22 »	(unreizbar)	1,9
12 »	1,7	1,9			

Also nach 22 Minuten ist der Nerv nicht mehr reizbar.

Versuch 23.

1% Kokain; nach 18 Minuten unreizbar.

Versuch 24.

1 % Kokain; nach 22 Minuten unreizbar.

Versuch 25.

1 % Kokain; nach 20 Minuten unreizbar.

Durchschnittlich ist also nach etwa 20 Minuten das Leitungsvermögen des Nerven für Reize durch 1 % Kokain aufgehoben.

In den Versuchen 26 und 27 wurde der Einfluß von Serum auf die 1 %ige Kokainlösung untersucht.

Versuch 26.

Flüssigkeit: 1 % Cocain. hydrochloricum in Kaninchenserum.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums Elektrode (*E'*)	Kontrolle (*E''*)	Reizung nach:	Stand des Induktoriums Elektrode (*E'*)	Kontrolle (*E''*)
2 Minuten	1,8	1,8	22 Stunden	1,6	1,8
4 »	1,8	1,8	24 »	1,56	1,8
6 »	1,78	1,8	26 »	1,5	1,8
8 »	1,78	1,8	28 »	1,46	1,8
10 »	1,74	1,8	30 »	1,4	1,8
12 »	1,74	1,8	32 »	1,2	1,8
14 »	1,74	1,8	34 »	1,16	1,8
16 »	1,72	1,8	36 »	1,1	1,8
18 »	1,66	1,8	38 »	—	1,8
20 »	1,64	1,8			

Nach 38 Minuten erweist sich der Nerv also nicht mehr reizbar. Es besteht somit eine deutliche Hemmung.

Versuch 27.

Flüssigkeit: 0,8 ccm 5 %ige Kokainlösung und 4,2 ccm Meerschweinchenserum; also 1 % Cocain. hydrochloricum in Meerschweinchenserum.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums (*E'*)	Kontrolle (*E''*)	Reizung nach:	Stand des Induktoriums (*E'*)	Kontrolle (*E''*)
2 Minuten	1,9	1,9	10 Minuten	1,9	1,9
4 »	1,9	1,9	12 »	1,9	1,9
6 »	1,9	1,9	14 »	1,9	1,9
8 »	1,9	1,9	16 »	1,8	1,9

Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')	Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')
18 Minuten	1,8	1,9	32 Minuten	1,4	1,9
20 »	1,8	1,9	34 »	1,4	1,9
22 »	1,76	1,9	36 »	1,34	1,9
24 »	1,7	1,9	38 »	1,26	1,9
26 »	1,6	1,9	40 »	1,2	1,9
28 »	1,52	1,9	42 »	1	1,9
30 »	1,46	1,9	44 »	—	1,9

Auch hier finden wir also ein ähnliches Resultat wie bei Versuch 26, nämlich erst nach 44 Minuten Unreizbarkeit des Nerven.

Die in Versuch 27 benutzte Flüssigkeit wurde mit Alkohol und Säure behandelt, wie in Versuch 15 angegeben ist und bei Behandlung mit dieser Flüssigkeit, die nach Berechnung 1% Kokain enthielt, war in Versuch 28 der Nerv nach 22 Minuten nicht mehr reizbar, woraus also hervorging, daß das Kokain (vgl. die Resultate der Versuche 23, 24 und 25) durch Extraktion mit Alkohol aus der Bindung gelöst worden war.

Hierauf wurde zur Untersuchung der Frage übergegangen, ob sich Hirnsubstanz gegen Kokain in analoger Weise verhält, wie das Serum. Zu diesem Zwecke wurden zu 10 ccm einer 2%igen Kokainlösung in Ringerscher Flüssigkeit (von 0,6%) 5 g Kaninchengehirn hinzugefügt und das Ganze 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen; danach wurde zentrifugiert und die gewonnene Flüssigkeit untersucht. Zwecks Kontrolle wurden gleichzeitig 5 g Gehirn in 10 ccm Ringerscher Flüssigkeit ohne Kokainzusatz untersucht. Die auf letztgenannte Weise erzielte Flüssigkeit erwies sich in bezug auf den Nerven indifferent.

Versuch 29.

Flüssigkeit: 5 g Kaninchenhirnsubstanz und 10 ccm 2%iges Kokain, also = 1,33% Kokain.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle	Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle
2 Minuten	1,9	1,9	12 Minuten	1,9	1,9
4 »	1,9	1,9	14 »	1,9	1,9
6 »	1,9	1,9	16 »	1,8	1,9
8 »	1,9	1,9	18 »	1,7	1,9
10 »	1,9	1,9	20 »	1,7	1,9

Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle	Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle
22 Minuten	1,7	1,9	38 Minuten	1,5	1,9
24 »	1,7	1,9	40 »	1,5	1,9
26 »	1,7	1,9	42 »	1,5	1,9
28 »	1,7	1,9	44 »	1,4	1,9
30 »	1,7	1,9	46 »	1,26	1,9
32 »	1,7	1,9	48 »	1,2	1,9
34 »	1,7	1,9	50 »	—	1,9
36 »	1,6	1,9	52 »	—	1,9

Nach 50 Minuten ist der Nerv anästhetisch geworden. Da in den Normalversuchen mit 1% Kokain bereits nach 20 Minuten Anästhesie eintritt, muß aus der wesentlich längeren Dauer von 50 Minuten gefolgert werden, daß auch Hirnsubstanz die Wirkung des Kokains hemmt.

Versuch 30.

Wiederholung von Versuch 29, aber mit Katzenhirn.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle	Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle
2 Minuten	1,8	1,8	30 Minuten	1,5	1,8
4 »	1,8	1,8	32 »	1,4	1,8
6 »	1,8	1,8	34 »	1,3	1,8
8 »	1,8	1,8	36 »	1,3	1,8
10 »	1,8	1,8	38 »	1,3	1,8
12 »	1,8	1,8	40 »	1,3	1,8
14 »	1,8	1,8	42 »	1,3	1,8
16 »	1,8	1,8	44 »	1,3	1,8
18 »	1,8	1,8	46 »	1,3	1,8
20 »	1,8	1,8	48 »	1,3	1,8
22 »	1,7	1,8	50 »	1,3	1,8
24 »	1,6	1,8	52 »	1,2	1,8
26 »	1,5	1,8	54 »	1,1	1,8
28 »	1,5	1,8	55 »	—	1,8

Nach 55 Minuten ist der Nerv unreizbar; es besteht also auch hier eine Bindung. Um nachzuweisen, daß das Kokain nicht zersetzt, sondern physikalisch gebunden ist, wird Hirnsubstanz und Kokain mit Alkohol und Säure behandelt, wie in Versuch 15.

Versuch 31.

Flüssigkeit: Hirnsubstanz und Kokain, nach Behandlung mit Salzsäure und Alkohol, nach Berechnung 1% Cocain. hydrochloricum.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle	Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle
2 Minuten	1,8	1,8	14 Minuten	1.44	1,8
4 »	1,8	1,8	16 »	1,4	1,8
6 »	1,7	1,8	18 »	1,4	1,8
8 »	1,68	1,8	20 »	1,3	1.8
10 »	1,6	1.8	22 »	1,1	1,8
12 »	1,5	1,8	24 »	—	1,8

Hierbei tritt also die Kokainwirkung wieder auf; denn der Nerv ist unreizbar nach 24 Minuten, was beweist, daß durch die Hirnsubstanz kein Kokain zersetzt ist.

Um nachzuweisen, daß aus der Hirnsubstanz nach Extraktion mit Salzsäure und Alkohol keine Stoffe herausgezogen werden, die an sich eine schädliche Wirkung auf den Nerven ausüben, so daß dadurch in Versuch 31 die Kokainwirkung verstärkt worden sein könnte, wurde zur Kontrolle Versuch 32 angestellt, bei welchem auf den Nerven eine Flüssigkeit einwirkte, die aus 10 ccm Ringerscher Flüssigkeit von 0,6% und 5 g Katzengehirn hergestellt und darauf mit Salzsäure und Alkohol extrahiert worden war. Diese Flüssigkeit erwies sich dem Nerven gegenüber als indifferent, da dessen Reizbarkeit in einer Stunde sich nicht veränderte.

Versuch 33.

Dieser Versuch ist eine Wiederholung von Versuch 31.

Flüssigkeit: Katzenhirnsubstanz und Kokainlösung = 1% Cocain. hydrochloricum.

Nach 54 Minuten ist der Nerv unreizbar, woraus also wieder hervorgeht, daß die Kokainwirkung durch Hirnsubstanz gehemmt wird.

Versuch 34.

Die Flüssigkeit von Versuch 33 wurde wieder mit Alkohol und Salzsäure behandelt.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle	Reizung nach:	Stand des Induktoriums	Kontrolle
2 Minuten	1,9	1,9	16 »	1,62	1,9
4 »	1,8	1,9	18 »	1,6	1,9
6 »	1,7	1.9	20 »	1,56	1,9
8 »	1,68	1,9	22 »	1,4	1,9
10 »	1,66	1,9	24 »	1,2	1,9
12 »	1,64	1,9	26 »	1,1	1,9
14 »	1,64	1,9	28 »	—	1,9

Durch die Extrahierung ist also das Kokain wieder aus seiner Bindung gelöst. Von dem auf diese Weise erzielten Kokain wurde von Dr. Le Heux der Schmelzpunkt bestimmt, der 96,6° betrug (unkorrigiert), was also aufs neue beweist, daß durch die Hirnsubstanz das Kokain nicht zersetzt ist (auch nicht teilweise), sondern daß allein eine physikalische Bindung stattgefunden hat.

Nachdem sich nun deutlich herausgestellt hat, daß Hirnsubstanz Kokain adsorbieren kann, wurde untersucht, ob auch eines der bekannten Hirnlipoide, und zwar Lezithin[1]), diese Wirkung auszuüben vermag.

Versuch 35.

Flüssigkeit: 1 ccm 5%ige Lezithinlösung und 1½ ccm Aqua destillata und 2½ ccm Ringersche Flüssigkeit (1,2%) ohne Kokain. Hierbei war nach reichlich 1 Stunde die Reizbarkeit des Nerven nicht nennenswert verändert, woraus erhellt, daß Lezithin als solches den Nerven nicht beschädigt.

Versuch 36.

1 ccm 5%ige Lezithinlösung und ½ ccm Aqua destillata und 1 ccm 5%iges Kokain und 2½ ccm Ringersche Flüssigkeit (1,2%), also 1% Cocain. hydrochloricum in 1% Lezithin.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')	Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')
2 Minuten	1,9	1,9	26 »	1,9	1,9
4 »	1,9	1,9	28 »	1,9	1,9
6 »	1,9	1,9	30 »	1,9	1,9
8 »	1,9	1,9	32 »	1,9	1,9
10 »	1,9	1,9	34 »	1,8	1,9
12 »	1,9	1,9	36 »	1,72	1,9
14 »	1,9	1,9	38 »	1,6	1,9
16 »	1,9	1,9	40 »	1,5	1,9
18 »	1,9	1,9	42 »	1,3	1,9
20 »	1,9	1,9	44 »	1,12	1,9
22 »	1,9	1,9	46 »	—	1,9
24 »	1,9	1,9			

Also nach 46 Minuten ist der Nerv unreizbar.

Versuch 37.

Flüssigkeit: 3 ccm 2%iges Lezithin, 2 ccm Ringersche Flüssigkeit (1,8%) und 1 ccm Kokainlösung (5%) = 1% Cocain. hydrochloricum in einer 1%igen Lezithinlösung.

Resultat: Nach 62 Minuten ist der Nerv noch reizbar.

1) Benutzt wurde Lezithin von der Firma Merck.

Aus den Versuchen 36 und 37 zeigt sich also, daß 50 mg Lezithin die Wirkung von 50 mg Kokain stark hemmen kann.

Versuch 38.

In diesem wurde der Einfluß eines ätherischen Extraktes von getrocknetem Katzenhirn untersucht. An sich ist dieser Extrakt in bezug auf den Nerven indifferent, da dieser nach 60 Minuten noch normal reizbar ist.

Versuch 39.

Flüssigkeit: 0,8 ccm 5 %ige Kokainlösung und 4 ccm Extrakt von getrocknetem Katzenhirn, also 1 % Kokain.

Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')	Reizung nach:	Stand des Induktoriums (E')	Kontrolle (E'')
2 Minuten	1,8	1,8	54 Minuten	1,6	1,8
4 »	—	1,8	56 »	1,5	1,8
	—	1,8	58 »	1,42	1,8
46 »	1,8	1,8	60 »	1,3	1,8
48 »	1,7	1,8	62 »	1,1	1,8
50 »	1,7	1,8	64 »	—	1,8
52 »	1,68	1,8			

Resultat: Dieses Extrakt übt eine deutlich hemmende Wirkung aus, da der Nerv erst nach 64 Minuten unreizbar wird (normal in 22 Minuten).

Versuch 40.

Ist eine Wiederholung von Versuch 39. Nach 52 Minuten war der Nerv unreizbar geworden (normal 22 Minuten).

Schlußfolgerungen.

1. Aus unsern Versuchen hat sich ergeben, daß die Wirkung von Kokain erheblich gehemmt werden kann durch Zusatz von:

a) Serum von Mensch, Hund, Kaninchen und Meerschweinchen;

b) Hirnsubstanz von Kaninchen und Katze;

c) ätherischen Extrakt von getrocknetem Katzenhirn;

d) Lezithin.

Die Versuche Biers und Sanos werden hierdurch bestätigt und erweitert.

2. Diese Hemmung der Kokainwirkung wird nicht durch eine chemische Zersetzung des Kokains, sondern durch eine physikalische

Bindung verursacht; denn durch Extraktion mit Salzsäure und Alkohol kann aus einem Gemisch, das eine verminderte Kokainwirkung besitzt, alles Kokain in wirksamer Form zurückgewonnen werden. Der Schmelzpunkt dieses Kokains liegt auch sehr in der Nähe normaler Werte.

3. Das Serum, die Hirnsubstanz und das Lezithin haben als solche keinen schädlichen Einfluß auf den Froschnerven, auch nicht wenn diese Stoffe — in Kontrollversuchen — mit Salzsäure und Alkohol extrahiert werden.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte.

I. Mitteilung.

Von

W. Storm van Leeuwen,

Direktor des pharmako-therapeutischen Institutes der Reichsuniversität Leiden

und

C. van den Broeke.

(Mit 8 Kurven im Text.)

In einer früheren Mitteilung[1]) hat Storm van Leeuwen nachgewiesen, daß in dem Serum und in den Geweben verschiedener Tiere Stoffe — die von ihm freie Chemorezeptoren genannt werden — vorkommen, welche die Fähigkeit besitzen, Alkaloide zu binden, und er war auf Grund jener Untersuchung zu der Auffassung gekommen, daß die Empfindlichkeit verschiedener Tiere für Gifte, speziell Alkaloide, nicht nur von der Empfindlichkeit derjenigen Organe abhängig ist, auf welche die Gifte einwirken, sondern namentlich auch von der Menge »freier Chemorezeptoren«, die daneben im Körper des betreffenden Tieres anwesend sind.

Bei diesen Untersuchungen war es wiederholt nötig gewesen, den Einfluß von Pilokarpin und von Gemischen von Pilokarpin und Serum auf überlebende Katzendärme zu untersuchen, und dabei hatte sich nun u. a. ergeben, daß in der Regel eine Dosis Pilokarpin, die verabfolgt wurde nachdem der Darm vorher wieder mit Serum be-

---

1) W. Storm van Leeuwen, Sur l'existence dans le corps des animaux, de substances fixant les alcaloïdes. Arch. Neerland. de Physiologie Tome II, S. 650, 1918.

handelt war, eine stärkere Wirkung hatte als das Pilokarpin vorher ausgeübt hatte. Wir haben nun in Untersuchungen, über welche hier referiert werden soll, diese Sache mehr systematisch untersucht und sind hierbei zu der Auffassung gelangt, daß die Rolle des Serums eine zweifache sein kann. Mischt man z. B. Kaninchenserum mit Pilokarpin, dann wird diese Kombination eine viel schwächere Wirkung auf den überlebenden Darm ausüben als Pilokarpin allein, weil das Kaninchenserum, wie schon erwähnt, Stoffe enthält, welche Pilokarpin binden; aber verabfolgt man dem Darm erst Pilokarpin, danach Serum und darauf, nach Auswaschung des Serums aufs neue Pilokarpin, dann wird die zweite Dosis Pilokarpin eine stärkere Wirkung ausüben als die erste Dosis. Daraus folgt also, daß neben den Stoffen, welche Alkaloide binden können, den freien Chemorezeptoren also, im Serum auch noch Stoffe vorkommen müssen, welche die Wirkung von Giften wie Pilokarpin auf den überlebenden Katzendarm fördern (natürlich ist es nicht ausgeschlossen, daß beide Stoffe leicht identisch sind). Es hatte für uns nun viel Interesse, einmal zu untersuchen, ob diese Erscheinung nur eine vereinzelt dastehende war, oder ob sie sich von mehr allgemeiner Bedeutung erweisen werde. Um dies zu entscheiden, haben wir zunächst untersucht, ob außer Serum auch noch andere Stoffe das Vermögen besitzen, eine derartige fördernde Wirkung auf Pilokarpin und andere Gifte auszuüben, und des weitern haben wir unsere Untersuchungen nicht nur auf den Einfluß von Giften auf überlebende Organe beschränkt, sondern haben auch den Einfluß von Giften auf das intakte Tier untersucht. In dieser ersten Mitteilung werden nur die Resultate unserer Untersuchungen auf den überlebenden Darm mitgeteilt werden.

Einfluß von Kaninchenserum auf die Empfindlichkeit von Katzendärmen für Pilokarpin.

In dieser Versuchsserie wurde mit dem überlebenden Katzendarm gearbeitet, und zwar wurden hierfür stets — ebenso wie bei früheren Untersuchungen — Streifen von einem Katzendünndarm genommen, bei dem die Mukosa entfernt war. Der Darm wurde zu diesem Zwecke längs der Anheftungsstelle des Mesenteriums aufgeschnitten, und nach dem Abpräparieren der Mukosa wurde noch an beiden Seiten der Anheftungsstelle ein Stück abgeschnitten, so daß allein die Kontraktionen der Längsmuskulatur und nicht diejenigen der zirkulären Fasern registriert wurden. Auf diese Weise behandelte Därme eignen sich besonders gut für quantitative Untersuchung über

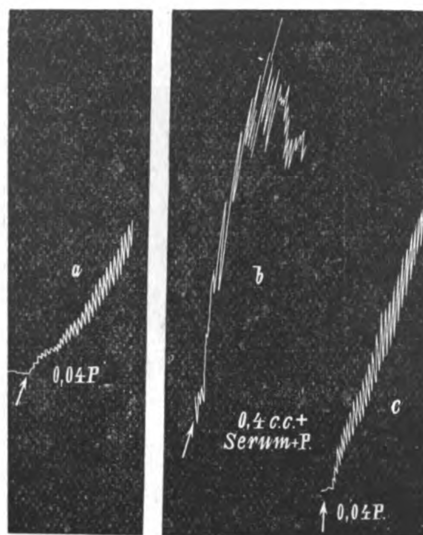
die Wirkung von Giften; überdies hat man den Vorteil, daß man sie tagelang im Eisschrank reizbar halten kann.

Die Empfindlichkeit der auf diese Weise behandelten Darmstücke ist sehr starken Schwankungen unterworfen. Mitunter reagieren sie bei der ersten Verabfolgung von Pilokarpin schon auf eine Dosis von 0,01 mg; aber andere Male sind viel höhere Dosen erforderlich, selbst bis 1 mg. Wenn man jedoch die ersten Dosen auswäscht und darnach aufs neue Pilokarpin verabreicht, wird meistens die Empfindlichkeit des Darmes bedeutend zunehmen. Es hat sich uns gezeigt, daß, wenn man dieses stets wiederholte Auswaschen und aufs neue Verabfolgen des Giftes lange genug fortsetzt, man meistens zum Schlusse erreicht, daß die Empfindlichkeit des Darmes derartig ist, daß dieser eine Kontraktion ergibt, wie sie durch Dosen von etwa 0,01 mg Pilokarpin in 75 ccm Tyrodeflüssigkeit bewirkt wird. Wenn einmal dieser Zustand erreicht ist, haben nacheinander verabreichte gleiche Dosen Pilokarpin, die immer nach 3 Minuten ausgewaschen werden, stets die gleiche Wirkung. In unseren Versuchen haben wir immer erst dann, wenn dieser Punkt erreicht war, Serum verabfolgt, um dessen Einfluß auf die Empfindlichkeit des Darmes zu ermitteln. Es ist durchaus notwendig, hier auf diesen Punkt hinzuweisen; denn es ist selbstredend, daß zu Anfang eines Versuches, wenn also der Darm nur noch auf große Dosen Pilokarpin reagiert und noch nicht auf die kleinen, viel mehr Aussicht besteht, die Empfindlichkeit durch einen oder den anderen Stoff erhöhen zu können als am Ende des Versuches, wenn der Darm schon die maximale Empfindlichkeit für Pilokarpin hat, welche er an sich an dem betreffenden Tage besitzen kann.

Wir haben nun in 20 Fällen, nachdem der Darm seine konstante Empfindlichkeit für Pilokarpin erhalten hatte, Serum verabfolgt (entweder Serum allein oder Serum und Pilokarpin), darauf das Serum samt dem Pilokarpin wieder ausgewaschen und dann wieder aufs neue dieselbe Dosis Pilokarpin verabreicht, welche vorher ein konstantes Resultat ergeben hatte. In diesen 20 untersuchten Fällen war 15 mal die Pilokarpinwirkung nach dem Darbieten des Serums stärker als zuvor (4 mal war die Reaktion viel stärker, 5 mal deutlich und 6 mal in geringem Grade stärker als vorher); 1 mal blieb die Wirkung gleich und 4 mal hatte die zweite Dosis Pilokarpin weniger Effekt als die erste.

Ein Beispiel einer bedeutenden Verstärkung der Pilokarpinwirkung durch Serum wird in Kurve 1 gegeben. Hier hatte der Darm nach wiederholter Verabfolgung von Pilokarpin schließlich eine solche

Empfindlichkeit erreicht, daß 0,04 mg Pilokarpin eine deutliche Wirkung in 3 Minuten hatte (*a*). Darauf wurde dieses Pilokarpin ausgewaschen und 0,4 ccm Kaninchenserum, dem eine ebensolche Dosis Pilokarpin zugesetzt war, verabfolgt (*b*). Der Darm reagierte hierauf mit einer großen Kontraktion. (Die Größe dieses Ausschlags tut hier nichts zur Sache.) Als auch dieses Gemisch von Serum und Pilokarpin ausgewaschen war, wurde aufs neue 0,04 mg Pilokarpin gegeben (*c*), und dessen Wirkung war, wie aus der Kurve deutlich ersichtlich, jetzt viel stärker als vorher.



Kurve 1. Einfluß von Kaninchenserum auf die Wirkung von Pilokarpin auf den überlebenden Dünndarm der Katze. *a* 0,04 mg Pilokarpin ergibt mäßige Kontraktion. *b* 0,4 ccm Kaninchenserum und 0,4 mg Pilokarpin ergibt starke Kontraktion. *c* 0,04 mg Pilokarpin ergibt stärkere Kontraktion als in *a*.

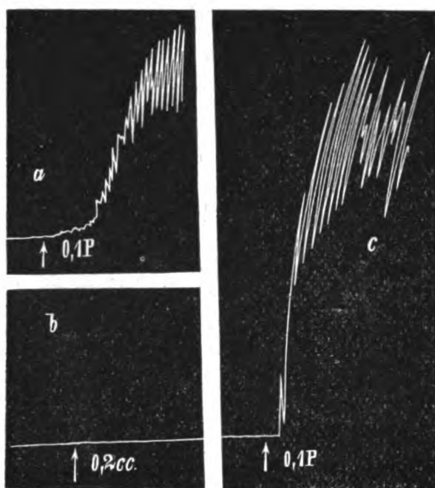
Nachdem sich auf diese Weise gezeigt hatte — was uns übrigens auch schon aus früheren Versuchen bekannt war —, daß Serum die Wirkung von Pilokarpin verstärken kann, haben wir versucht zu ermitteln, welcher Serumbestandteil für diese Wirkung verantwortlich ist. Zu diesem Zwecke haben wir eine Anzahl Stoffe untersucht.

Einfluß des Cholesterins auf die Empfindlichkeit des Katzendarmes für Pilokarpin.

In vier Fällen haben wir die Wirkung einer Cholesterinemulsion auf die Empfindlichkeit für Pilokarpin untersucht; in allen diesen vier Fällen war das Resultat positiv. 2 mal war nach Verabfolgung von Cholesterin die Pilokarpinwirkung viel stärker als vorher, 1 mal

deutlich stärker und 1 mal merklich stärker. Zwei Beispiele einer deutlich verstärkenden Wirkung geben die Kurven 2 und 3.

In Kurve 2 war, nachdem wiederholte Male der Flüssigkeit, in der sich der Darm befand, Pilokarpin zugesetzt und wieder ausgewaschen war, schließlich die Empfindlichkeit des Darmes konstant geworden und reagierte dieser mit einer deutlichen Kontraktion auf 0,1 mg Pilokarpin (*a*). Nachdem auch dieses Pilokarpin ausgewaschen und der Darm wieder in den Behälter von 75 ccm, in welchem stets experimentiert wurde, gebracht worden war, wurde der Flüssigkeit in diesem Behälter 0,02 ccm einer Cholesterinemulsion hinzugesetzt (*b*), worauf der Darm nicht reagierte. Dieses Cholesterin wurde



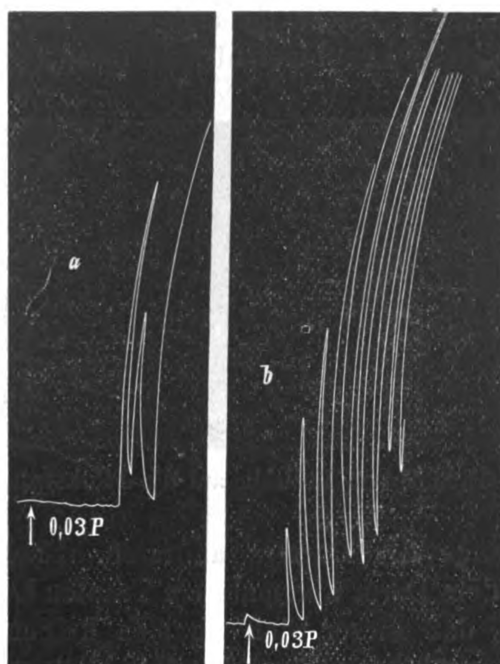
Kurve 2. Einfluß von Cholesterin auf die Pilokarpinwirkung.

im Gefäß gelassen, und darauf wurde aufs neue 0,1 mg Pilokarpin zugesetzt (*c*). Man bemerkt deutlich, daß die Pilokarpinwirkung danach bedeutend stärker geworden ist.

In Kurve 3 verlief der Versuch auf etwas andere Weise. Hier war die Empfindlichkeit des Stückes Dünndarm derartig, daß es sehr deutlich auf 0,03 mg Pilokarpin in 75 ccm Tyrodeflüssigkeit reagierte (*a*).

Es ist bei unseren Versuchen Gewohnheit, den Darm, nachdem ein Gift auf ihn eingewirkt hat, aus dem Behälter von 75 ccm in einen solchen von 150 ccm zu bringen, in welchem dann das Gift ausgewaschen wird. In dem jetzt zu beschreibenden Versuch wurde nun der Flüssigkeit in dem Behälter von 150 ccm, in welchem also der Darm ausgewaschen wurde, 0,5 ccm einer Cholesterinemulsion zugesetzt. Nachdem der Darm hierin 15 Minuten verblieben war,

wurde er in den Behälter von 75 ccm gebracht und nach einem gewissen Zeitraum setzten wir der Flüssigkeit in diesem Behälter aufs neue 0,03 mg Pilokarpin hinzu, ebenso, wie dies auch vorhin geschehen war (*b*). Aus Kurve 3 erhellt nun wieder deutlich, daß die nun folgende Pilokarpinwirkung wieder viel stärker ist als sie vorher war. Man muß auf Grund dieser und anderer, in gleicher Weise verlaufender Versuche also schließen, daß das Cholesterin die Pilokarpinwirkung verstärken kann sowohl wenn Cholesterin und Pilokarpin zugleich dem Darm zugesetzt werden, als auch, wenn erst



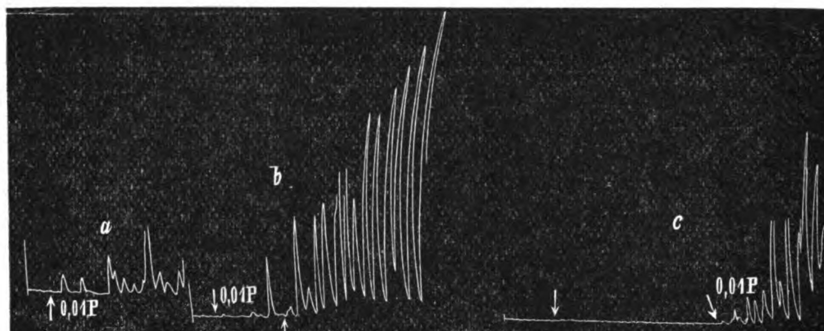
Kurve 3. Einfluß von Cholesterin auf die Pilokarpinwirkung.

das Cholesterin hinzugefügt, letzteres danach ausgewaschen und darauf Pilokarpin verabfolgt wird. Man darf hier, wenn man dieser Erscheinung einen Namen geben will, also nicht von einer eigentlichen Potenzierung von Cholesterin und Serum sprechen, sondern vielmehr von einer Sensibilisierung des Darmes durch Cholesterin und Serum.

Einfluß von Lezithin auf die Empfindlichkeit des Katzendarmes für Pilokarpin.

Nachdem auf diese Weise die Wirkung von Cholesterin untersucht war, wurde diejenige eines andern Serumbestandteiles, nämlich des Lezithins verfolgt. Bei den ersten Versuchen mit demselben

stellte sich heraus, daß in der Tat das Lezithin in der Regel eine verstärkende Wirkung ausübt. Als später diese Untersuchung mit sehr reinem, aus Hirnsubstanz hergestelltem Lezithin[1]) wiederholt werden konnte, zeigte sich aber, daß mit dem sehr reinen Lezithin eine minder konstante Wirkung erzielt wurde als mit dem früher benutzten ungereinigten. Daß indessen auch reines Lezithin eine verstärkende Wirkung auszuüben vermag, geht aus Kurve 4 hervor. Hier hatte 0,01 mg Pilokarpin nur eine sehr geringe Wirkung auf den Darm (*a*). Nachdem dieses Pilokarpin ausgewaschen war, wurde aufs neue dieselbe Pilokarpinmenge in den kleineren, 75 ccm Tyrodeflüssigkeit enthaltenden Behälter gebracht (*b*) und nach etwa 4 Minuten ein Tropfen einer 5 % igen Lezithinemulsion hinzugefügt, worauf sofort



Kurve 4. Einfluß von Lezithin auf die Pilokarpinwirkung.

starke Kontraktionen des Darmes auftraten. Nach erfolgter Auswaschung wurde dem Darm abermals ein Tropfen Lezithin zugesetzt, um nachzuweisen, daß dieser Stoff an sich keinen Einfluß auf die Darmbewegungen ausübte (*c*); dieses Lezithin blieb nun in der Flüssigkeit, und jetzt wurde aufs neue 0,01 mg Pilokarpin hinzugefügt, mit dem Erfolge, daß wiederum eine größere Wirkung eintrat, wie das Pilokarpin vorher gehabt hatte. Die hier gegebene Kurve 4 ist indessen nicht ein typisches Beispiel der Lezithinwirkung, weil, wie erwähnt, in sehr vielen Fällen das Lezithin nicht wirksam war. Wir stellten hierüber 13 Versuche an; 5 von diesen fielen positiv aus; d. h. 5 mal hatte das Lezithin eine verstärkende Wirkung auf die Pilokarpinwirkung, 6 mal jedoch war das Resultat negativ, 1 mal war

1) Dieses Lezithin wurde uns von Dr. Levene aus dem Rockefeller-Institut mit großer Bereitwilligkeit zur Verfügung gestellt, ebenso wie Zerebron und andere Stoffe, die später noch Erwähnung finden werden. Auch an dieser Stelle möchten wir nicht unterlassen, Dr. Levene für seine Bereitwilligkeit unseren wärmsten Dank auszusprechen.

es zweifelhaft und 1 mal war die Wirkung des Pilokarpins nach Anwendung von Lezithin geringer als vorher.

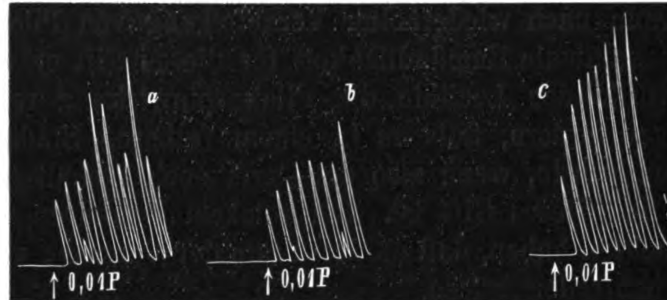
Obwohl also zweifelsohne das Lezithin in einigen Fällen die Pilokarpinwirkung verstärkt, ist diese Erscheinung nicht konstant. Einstweilen ist der Grund hierfür noch nicht anzugeben. Möglicherweise würde die Ursache in dem Umstande liegen können, daß — wie oben schon dargelegt wurde — wir stets das Lezithin erst dann zusetzten, wenn nach wiederholter Verabfolgung von Pilokarpin der Darm seine maximale Empfindlichkeit für dieses Gift erhalten hatte. Vielleicht würde das Lezithin die Pilokarpinwirkung regelmäßiger und intensiver fördern, falls es in einem früheren Stadium verabreicht werden würde, wenn also der Darm noch verhältnismäßig unempfindlich für dieses Gift ist. Bei solchem Verfahren würde man aber den Nachteil haben, daß die Resultate der Versuche viel weniger bequem zu beurteilen wären.

Einfluß von Zerebron auf die Empfindlichkeit des Katzendarmes für Pilokarpin.

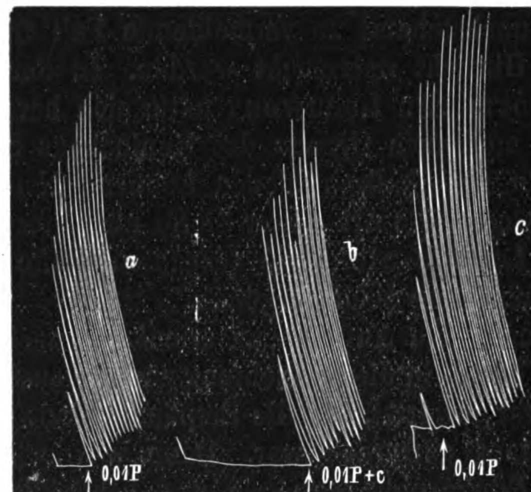
Der Einfluß von Zerebron auf die Pilokarpinwirkung mußte — ebenso wie der nachstehend zu vermeldende Fall für Pepton Witte — in zweierlei Hinsicht untersucht werden. In der oben zitierten Untersuchung Storm van Leeuwens hatte sich herausgestellt, daß Kaninchenserum und auch Organe des Kaninchens Stoffe enthalten, welche Pilokarpin physikalisch binden können. Noch immer ist es nicht möglich gewesen, die Art dieser Stoffe näher festzustellen. Daß Cholesterin und Lezithin nicht die gesuchten Stoffe sind, hatte die betreffende Untersuchung schon ergeben.

Somit war noch die Aufgabe zu erledigen, auch das Zerebron (und das Pepton Witte) in dieser Richtung zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde erst gewartet, bis die Empfindlichkeit des Darmes für Pilokarpin konstant geworden war. Dann wurde Pilokarpin verabfolgt, darauf Pilokarpin, Zerebron und schließlich wieder Pilokarpin allein. Auf diese Weise ließ sich verfolgen, ob ein Zusatz Zerebron zu der Pilokarpinlösung (das Zerebron blieb $^1/_2$—2 Stunden mit dem Pilokarpin in Berührung, ehe es dem Darm verabfolgt wurde) die Wirkung des Pilokarpins vermindert, und außerdem konnte verfolgt werden, ob die folgende Dosis Pilokarpin — nachdem das Gemisch von Zerebron und Pilokarpin wieder ausgewaschen war — eine stärkere Wirkung als vorher hatte, woraus also zu folgern war, ob Zerebron auf die Pilokarpinwirkung einen fördernden Einfluß hat oder nicht.

Im Hinblick auf die nur geringe Menge Zerebron, die zu unserer Verfügung stand, wurden hiermit nur drei Versuche angestellt. In diesen Versuchen stellte sich nun heraus, daß Zerebron nicht imstande ist, Pilokarpin zu binden; daß es aber wohl einen deutlichen, wenn auch nur geringen fördernden Einfluß auf die Pilokarpinwirkung ausübt. Die Kurven 5 und 6 lassen dies deutlich erkennen.



Kurve 5. Einfluß von Zerebron auf die Pilokarpinwirkung. Zwischen *b* und *c* ist der Darm ausgewaschen in 150 ccm Tyrodeflüssigkeit, die 1 ccm 1%iger Zerebronemulsion enthielt.



Kurve 6. Einfluß von Zerebron auf die Pilokarpinwirkung.

In dem zu Kurve 5 gehörenden Versuch hatte 0,01 mg Pilokarpin eine deutliche Wirkung (*a*), die bei der zweiten Verabfolgung etwas kleiner wurde (*b*).

Darauf wurde der Darm in 150 ccm Tyrodeflüssigkeit, der 1 ccm einer 1%igen Zerebronemulsion zugesetzt war, ausgewaschen und dann in den Behälter mit 75 ccm Tyrodeflüssigkeit zurückgebracht, in welchem immer experimentiert wurde, wonach aufs neue ein Zu-

satz von 0,01 mg Pilokarpin erfolgte (*c*); die nunmehr eintretende Kontraktion war deutlich größer als zuvor.

Der zu Kurve 6 gehörende Versuch verlief anders; 0,01 mg Pilokarpin ergab hier eine deutliche Wirkung (*a*); nachdem diese Dosis ausgewaschen war, wurde 0,01 mg Pilokarpin verabfolgt, welches vor mehr als 1 Stunde in einer 1 %igen Zerebronemulsion aufgelöst worden war (*b*). Die darauf erfolgende Kontraktion des Darmes war genau ebensogroß wie vorher, was also beweist, daß Zerebron die Wirkung von Pilokarpin nicht hemmt.

Nachdem das Pilokarpin und Zerebron ausgewaschen war, wurde aufs neue 0,01 mg Pilokarpin verabreicht (*c*), das nun ebenso wie in Kurve 5 eine etwas größere Wirkung als vorher zeitigte. Ein dritter mit Zerebron angestellter Versuch hatte dasselbe Ergebnis.

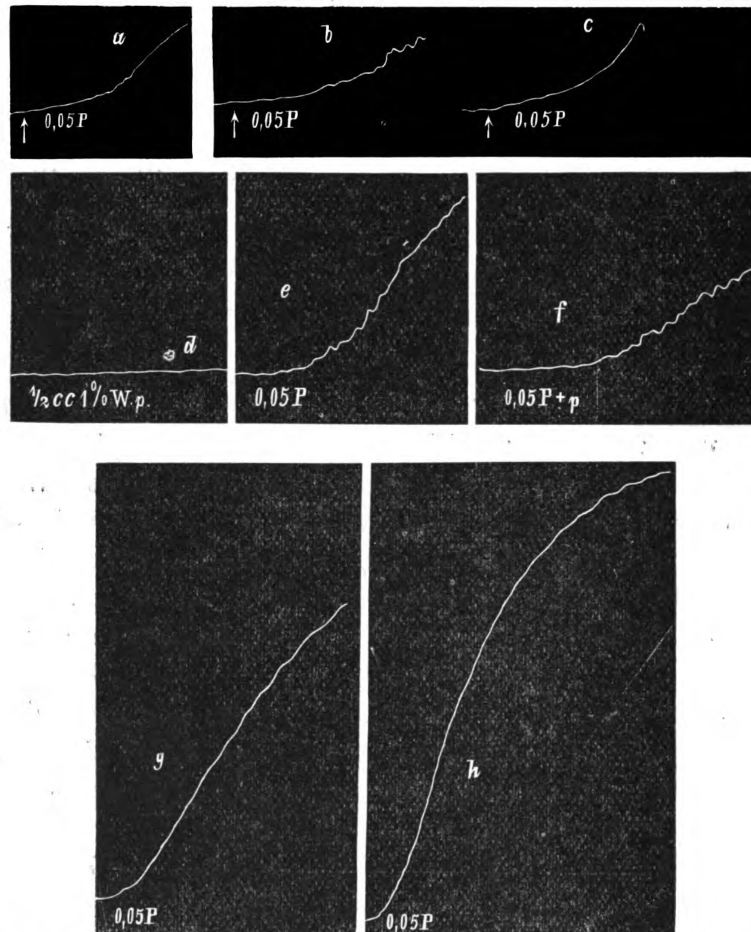
Einfluß von Pepton Witte auf die Pilokarpinwirkung auf den Darm.

Ebenso wie von Zerebron mußten auch vom Pepton zwei Eigenschaften untersucht werden, nämlich erstens das Vermögen, Pilokarpin zu binden und zweitens das Vermögen, die Pilokarpinwirkung zu fördern. Es schien uns sehr wohl möglich, daß Pepton Witte (ein Gemisch von Albumosen) Pilokarpin binden werde, besonders in Anbetracht des Umstandes, daß Abel[1]) vor kurzem nachgewiesen hat, daß in normalem Serum Albumosen vorkommen, die an sich nicht giftig sind, wohl aber giftige Stoffe in hohem Grade adsorbieren können.

Die Untersuchung des vorgenannten Peptons erfolgte in derselben Weise wie diejenige mit Zerebron und hierbei stellte sich nun heraus, daß das Pepton ein nur sehr geringes Bindungsvermögen besitzt, dagegen aber einen sehr ausgesprochenen fördernden Einfluß auf die Pilokarpinwirkung ausübt, wie u. a. aus Kurve 7 hervorgeht. In dem zu dieser Kurve gehörenden Versuche wurde erst 3mal hintereinander 0,05 mg Pilokarpin verabfolgt (*a*, *b*, *c*) und die dadurch hervorgerufenen Kontraktionen des Darmes waren in den drei Fällen genau gleich. Dann wurde nach Auswaschung des Pilokarpins und Zurückbringung des Darmes in den Behälter von 75 ccm zu der darin enthaltenen Flüssigkeit ½ ccm 1 %iges Pepton Witte hinzugefügt, um zu zeigen, daß dasselbe an sich keinen Einfluß auf den Darm

1) J. Abel, On the presence of histamine (β-Iminazolylethylamine) in the hypophysis cerebri and other tissues of the body and its occurrence among the hydrolytic decomposition of proteins. Proc. Amer. Soc. for pharm. and exp. Therap. Journ. Pharm. and exp. Ther. Vol. XIII, S. 511, 1919.

ausübte (*d*). Danach wurde aufs neue 0,05 mg Pilokarpin hinzugesetzt, und die darauf folgende Kontraktion ist viel größer als vor dem Peptonzusatz. Nach Auswaschung wurde abermals 0,05 mg Pilokarpin gegeben; aber nun war dieses eine Stunde vorher mit einer 1 %igen Peptonlösung gemischt worden, und das Resultat bestand diesmal in einer geringeren Wirkung des Pilokarpins als zuvor (*f*), so daß man

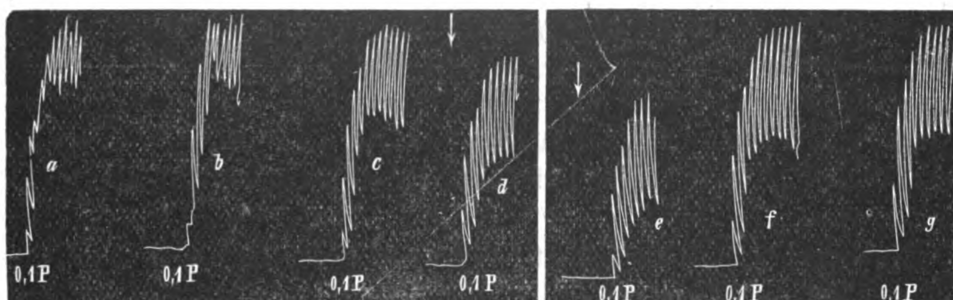


Kurve 7. Einfluß von Pepton Witte auf die Pilokarpinwirkung.

also zu der Annahme gezwungen ist, daß das Pepton einen kleinen Teil des Pilokarpins gebunden hat. Nach Auswaschung des letzteren wurde aufs neue allein Pilokarpin verabreicht, und zwar noch 2 mal (*g* und *h*), und beide Male übte das Pilokarpin eine immer stärkere Wirkung aus, welcher Umstand also überzeugend beweist, daß das Pepton außer einem geringen Bindungsvermögen fraglos in sehr ausgesprochenem Maße die Eigenschaft besitzt, die Pilokarpinwirkung zu verstärken, und des weiteren hat sich aus diesem Versuch gezeigt,

daß diese verstärkende Wirkung dem Pepton sowohl eigen ist, wenn sich Pepton und Pilokarpin zu gleicher Zeit in der Flüssigkeit befinden, als auch, wenn das Pepton erst mit dem Darm in Berührung gewesen ist, darauf ausgewaschen ward und erst dann das Pilokarpin verabfolgt wurde.

Insgesamt haben wir 16 derartige Untersuchungen mit Pepton ausgeführt. Dabei war 5 mal die Pilokarpinwirkung nach Verabfolgung des Peptons sehr viel stärker als vorher, 7 mal deutlich stärker, 2 mal etwas stärker, 2 mal ebensostark und in einem Falle schwächer; indessen wurde die Pilokarpinwirkung auch in dem letztgenannten Falle wieder stärker, nachdem noch einigemal Pilokarpin verabreicht worden war. Zusammenfassend kann man also sagen, daß unter den 16 Fällen 14 mal das Pepton verstärkenden Einfluß auf die Pilokarpinwirkung ausübte.



Kurve 8. Einfluß eines Dialysates von Pepton Witte auf die Pilokarpinwirkung. Zwischen *c* und *d* und zwischen *d* und *e* ist der Darm ausgewaschen in Tyrodeflüssigkeit, welche Dialysat von Pepton Witte enthielt. Zwischen *e* und *f* wurde in gewöhnlicher Tyrodeflüssigkeit ausgewaschen.

Während diese Untersuchungen noch im Gange waren, hatte sich aus anderen Untersuchungen in diesem Institut herausgestellt, daß Pepton nicht nur die Pilokarpinwirkung auf den Darm verstärkt, sondern auch unter bestimmten Umständen einen fördernden Einfluß auf die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck bei der Katze hat, und zugleich hatte sich gezeigt, daß auch ein durch Dialysierung von Pepton erzieltes Dialysat gegen Wasser eine ähnliche Wirkung hatte. Dieser Befund veranlaßte uns, die Wirkung derartiger Dialysate auch auf den Darm zu untersuchen, wobei sich zu unserer Überraschung ergab, daß die Dialysate eine andere Wirkung haben als das Pepton selbst.

Dieser Einfluß des Dialysates von »Pepton« auf die Pilokarpinwirkung ist deutlich ersichtlich in Kurve 8. In dem zu dieser Kurve gehörenden Versuch wurde erst einigemal nacheinander 0,1 mg Pilo-

karpin verabfolgt (*a*, *b*, *c*) und jedesmal hatte dies dieselbe Wirkung. Danach wurde der Darm statt in reiner Tyrodeflüssigkeit in einer solchen ausgewaschen, die eine kleine Menge Dialysat enthielt — bei Analyse ergaben sich 0,125 mg Stickstoff — und deutlich ist in Kurve 8 ersichtlich, daß als Folge hiervon die darauf folgende Pilokarpindosis einen geringeren Effekt hatte als vorher (*d*). Nachdem das Pilokarpin 3 Minuten eingewirkt hatte, wurde der Darm aufs neue in demjenigen Behälter ausgewaschen, der außer der Tyrodeflüssigkeit auch Dialysat enthielt, mit dem Resultate, daß die nunmehr folgende Pilokarpinwirkung noch wieder schwächer wurde (*e*). Zum Schlusse wurde nicht in derjenigen Tyrodeflüssigkeit, welche Dialysat enthielt, sondern in reiner Tyrodeflüssigkeit ausgewaschen und die darauf folgende Pilokarpindosis hatte ungefähr dieselbe Wirkung (*f*, *g*) wie vor der Verabfolgung des Dialysates.

Wir lenken insbesondere die Aufmerksamkeit auf den Umstand, daß in diesem Falle das Dialysat von Pepton Witte eine entgegengesetzte Wirkung hat wie das Pepton selbst, und namentlich ist dies darum merkwürdig, weil wir in später zu vermeldenden Versuchen über den Blutdruck bei der Katze fanden, daß die Adrenalinwirkung dort durch Pepton Witte und durch Dialysat in demselben Sinne beeinflußt wird.

Nachdem wir in der vorstehend beschriebenen Weise den Einfluß von Pepton Witte auf das Pilokarpin untersucht hatten, wollten wir noch ferner diesen Einfluß auf ein anderes Gift verfolgen. Hierfür wählten wir das Cholin. Unsere diesbezüglichen Versuche hatten also den Zweck, zu ermitteln, ob die Wirkung von Cholin dadurch verstärkt werden kann, daß man den Darm vorher mit Pepton Witte behandelt. Es zeigte sich, daß dies nicht der Fall ist; die Cholinwirkung war vor und nach der Peptonverabfolgung immer die gleiche; wir müssen indessen darauf hinweisen, daß die Konzentrationswirkungskurve des Cholins längst nicht so steil verläuft wie diejenige des Pilokarpins, was also bedeutet, daß kleine Veränderungen in der Dosis bei Cholin lange nicht einen solchen starken Einfluß auf die Kontraktionen des Darmes ausüben, wie dies bei Pilokarpin der Fall ist. Es könnte schließlich möglich sein, daß zwar das Pepton in dieser Hinsicht eine geringe Wirkung ausübt, daß diese jedoch durch die erwähnte Eigentümlichkeit des Cholins nicht zum Ausdruck kommt.

Schlußfolgerungen.

In dieser Untersuchung haben wir also nachgewiesen, daß in dem Serum verschiedener Tiere Stoffe vorkommen, die imstande sind,

die Wirkung von Alkaloiden — in diesem Falle Pilokarpin — auf den überlebenden Darm zu verstärken und gleichzeitig fanden wir, daß Cholesterin und Zerebron an sich auch diese Wirkung haben. Bei Lezithin war dies zweifelhaft, während Pepton in dieser Hinsicht sehr stark wirksam war, das Dialysat dieses Stoffes aber nur ein negatives Resultat ergab.

Von dem Pepton Witte wurde konstatiert, daß es nach Hinzufügung zu einer Pilokarpinlösung in geringem Maße die Wirkung des Pilokarpins hemmte; es enthält also offenbar ebenso wie Kaninchenserum Stoffe, die Pilokarpin zu binden vermögen. Cholesterin, Lezithin und Zerebron besitzen diese Wirkung nicht.

XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte.

II. Mitteilung.

Von

Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen,
Direktor des pharmako-therapeutischen Instituts der Reichsuniversität Leiden

und

M. v. d. Made.

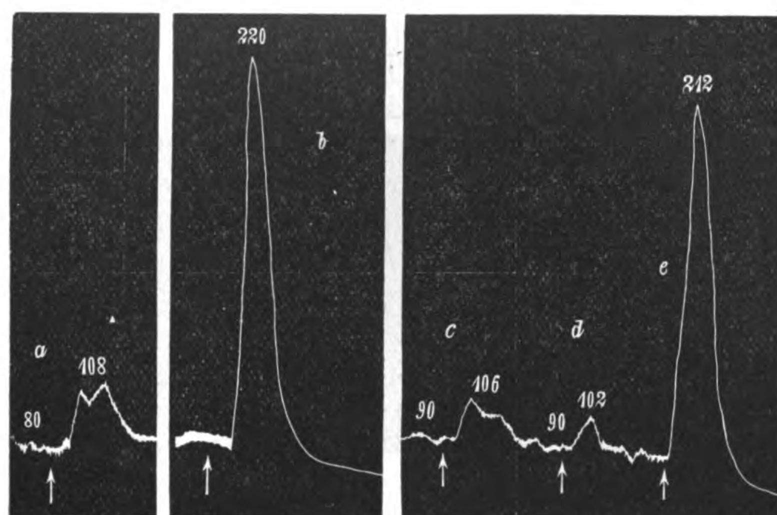
(Mit 6 Kurven im Text.)

In einer früheren Mitteilung[1]) haben Storm van Leeuwen und van den Broeke nachgewiesen, daß in dem Serum verschiedener Tiere Stoffe vorkommen, welche die Wirkung eines Alkaloids (Pilokarpin) auf den überlebenden Katzendarm verstärken, und zugleich fanden sie, daß eine ebensolche fördernde Wirkung auch dem Cholesterin, dem Zerebron, dem Pepton Witte und in bestimmten Fällen dem Lezithin zukommt. Wir erachteten es nun von Interesse, zu untersuchen, ob bei der Einwirkung von Giften auf das intakte Tier ebenfalls die Vermittlung derartiger, wirkungverstärkender Stoffe eine Rolle spielen kann. Gleichzeitig wollten wir ermitteln, inwiefern die Anwesenheit hemmender Stoffe auf die Giftwirkung bei dem ganzen Tier von Einfluß sein kann. Als erstes Objekt wählten wir die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck bei der Katze und beim Kaninchen. Wir taten dies, weil — wie übrigens aus der Literatur schon bekannt ist —, nacheinanderfolgende Adrenalininjektionen bei der Katze und dem Kaninchen jedesmal eine Blutdrucksteigerung von sehr konstanter Größe ergeben, so daß quantitative Untersuchung hier sehr bequem möglich ist. Ehe wir aber dazu übergehen, die allgemeinen Resultate dieser Untersuchung zu beschreiben, möchten wir erst den Verlauf eines einzelnen Ver-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 88, S. 304.

suches mitteilen, und zwar des ersten Versuches, den wir in dieser Richtung anstellten.

Wir heben diesen Versuch besonders darum hervor, weil er in einer ganzen Serie von 50 anderen Versuchen der einzige war, der gerade einen solchen Verlauf hatte, und weil er uns von theoretischer Bedeutung zu sein schien. In diesem Versuche wurde die Wirkung von Adrenalin auf die dekapitierte Katze untersucht. Hierbei stellte sich heraus, daß die kleinste Dosis, die eine deutliche Steigerung (von 14 mm Hg) bei diesem Tiere ergab, 0,1 mg intravenös verabfolgtes Adrenalin war. Schon hier sei bemerkt — worauf wir später

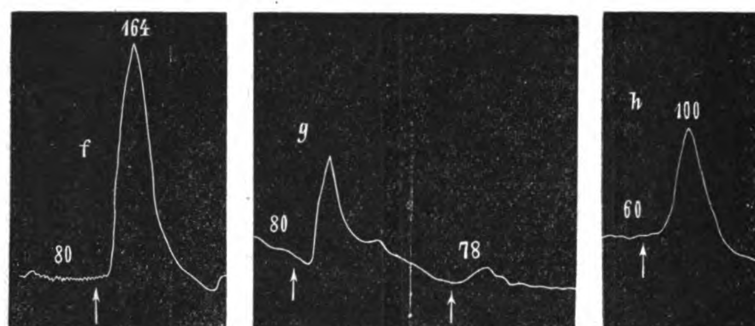


Kurve 1. Dekapitierte Katze. Blutdruck. Anormale Reaktion auf Adrenalin und Adrenalinserum. *a* 0,1 mg Adrenalin in NaCl. *b* 0,1 mg Adrenalin in Menschenserum (0,1). *c* 1 ccm Menschenserum. *d* 0,1 mg Adrenalin in NaCl. *e* 0,1 mg Adrenalin in Menschenserum.

zurückkommen —, daß dies für eine Mindestwirkung eine außerordentlich große Dosis ist. Wie erwähnt, ergaben diese 0,1 mg Adrenalin eine Blutdruckerhöhung von 14 mm Hg, in anderen Fällen von 12, 16 und einmal sogar von 28 mm Hg (Kurve 1 *a*).

Nachdem sich also gezeigt hatte, daß 0,1 mg — in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöstes — Adrenalin eine konstante Wirkung besaß, wurde aufs neue 0,1 mg Adrenalin desselben Stoffes injiziert; aber diese Menge war vorher mit einem kleinen Quantum (0,1 ccm) Menschenserum vermischt. Die Folge war (siehe Kurve 1 *b*) eine sehr starke Blutdruckerhöhung, die das Vielfache derjenigen betrug, die durch 0,1 mg Adrenalin allein hervorgerufen wurde. Bei folgenden Injektionen wurde nun zunächst allein ein ganzes Kubikzen-

timeter Menschenserum verabfolgt, um zu zeigen, daß dieses an sich nur eine sehr geringe blutdruckerhöhende Wirkung hat; (Kurve 1*c*). Danach wurde wieder 0,1 mg Adrenalin in physiologische Kochsalzlösung gegeben, das nur eine Blutdrucksteigerung von 12 mm Hg bewirkte (Kurve 1*d*). Dann folgte aufs neue eine Dosis von 0,1 mg Adrenalin mit Menschenserum, und wiederum trat die sehr starke blutdrucksteigernde Wirkung in die Erscheinung (Kurve 1*e*). Ebenso wurde durch die nächste Darbietung von 0,05 mg Adrenalin mit Serum noch eine sehr bedeutende Blutdruckerhöhung erzielt (Kurve 1*f*), und schließlich zeigte sich, daß 0,01 mg Adrenalin und Serum (Kurve 1*g*) eine noch größere Blutdrucksteigerung hervorrief als 0,1 mg Adrenalin ohne Serum. Während in anderen Fällen die Mindestdosis Adrenalin, auf welche eine dekapitierte Katze reagiert, zwischen 0,005 und



Kurve 1. Dekapitierte Katze. Blutdruck. Anormale Reaktion auf Adrenalin und Adrenalinserum. *f* 0,05 mg Adrenalin in Menschenserum. *g* 0,1 mg Adrenalin und frisches Katzenserum. *h* 0,01 mg Adrenalin in Menschenserum; 0,1 mg Adrenalin in NaCl.

0,0005 mg liegt, war durch die Hinzufügung von Menschenserum die Empfindlichkeit für Adrenalin dieser sich abnormal verhaltenden Katze zu normalen Werten zurückgebracht. Frisches Katzenserum hatte in diesem Versuch eine schwächere Wirkung als Menschenserum (Kurve 1*h*). Schon aus diesem ersten Versuch hatte sich uns also mit großer Deutlichkeit gezeigt, daß zweifelsohne die Möglichkeit besteht, daß im Menschenserum Stoffe vorkommen, welche die Wirkung von Adrenalin auf die dekapitierte Katze sehr erheblich verstärken. Auffallend ist es nun aber, daß wir in einer Reihe von 50 anderen Versuchen niemals dieselbe Wirkung wieder erzielt haben. Was die Ursache hiervon ist, läßt sich sehr schwer sagen. Wir wußten beim Ausführen des ersten Versuches natürlich noch nicht, daß dieser sich als ein Ausnahmefall darstellen werde und haben daher nicht speziell darauf geachtet, in welcher Hinsicht diese Katze nun gerade von anderen

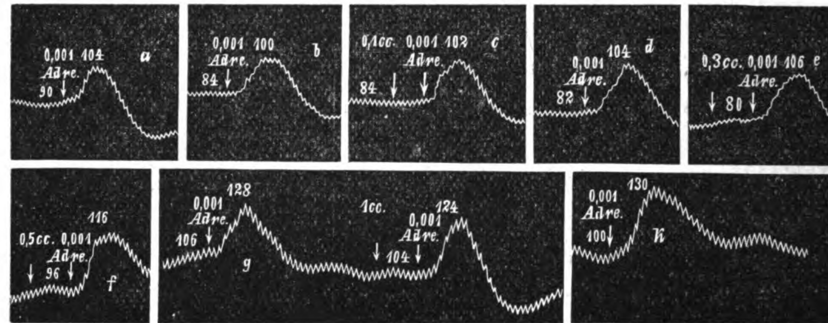
abweichen könne; namentlich ist nicht darauf geachtet worden, ob es ein weibliches oder eventuell ein kastriertes männliches Tier war und ebensowenig wurden die Organe der inneren Sekretion eingehend untersucht; dies alles muß also dahingestellt bleiben, und es genüge die Bemerkung, daß in den 50 anderen Fällen niemals eine solche starke Wirkung erzielt wurde. Um zu ermitteln, ob vielleicht diese Katze mit ihrer abnormalen Reaktion ein kastriertes Tier gewesen war, haben wir nachträglich bei einem Kater erst die Empfindlichkeit für Adrenalin bestimmt (Minimum der wirksamen Dosis 0,0005 mg Adrenalin), dann das Tier kastriert und es drei Wochen später wieder untersucht. Die Empfindlichkeit für Adrenalin war dann noch dieselbe wie vorher.

In einer Hinsicht wich die Katze, welche die abnormale Reaktion auf Menschenserum zeigte, fraglos von allen anderen untersuchten Tieren ab, nämlich darin, daß die Mindestdosis Adrenalin, die bei diesem Tiere gerade imstande war, eine deutliche Blutdruckerhöhung zu verursachen, ungemein groß war (nämlich 0,1 mg Adrenalin), während bei fast allen andern untersuchten Tieren diese Mindestdosis zwischen 0,005 und 0,0005 liegt, Dosen also, die 20—200 mal kleiner als die erstgenannten sind. Wie dem auch sein möge, in jedem Fall hatte sich doch aus dieser Untersuchung gezeigt, daß im Prinzip die Auffassung richtig ist, daß der Einfluß, den das Adrenalin auf den Blutdruck bei dem Tiere ausüben wird, nicht nur von der Dosis Adrenalin und der Empfindlichkeit der spezifischen Organe abhängt, sondern zugleich von dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Stoffen im Serum des Tieres, welche die Adrenalinwirkung beeinflussen, in diesem Falle fördern. Wir haben gleichzeitig untersucht, ob das Serum auch Stoffe enthält, welche die Adrenalinwirkung hemmen können; solche Stoffe aber haben wir bisher nicht entdecken können.

Wie erwähnt, haben wir außer in dem einen genannten Fall niemals mit einer Kombination von Serum und Adrenalin eine stärkere Wirkung erzielt als mit dem Adrenalin allein. Auf Grund der in der ersten Mitteilung vermeldeten Untersuchung über die Wirkung von Pilokarpin auf den überlebenden Darm und über die Verstärkung dieser Wirkung durch Pepton Witte meinten wir aber, daß es erwünscht sein werde, auch die Wirkung von Pepton in dieser Hinsicht auf den Blutdruck bei der Katze zu untersuchen.

Der Einfluß von Pepton Witte selbst auf den Blutdruck bei der Katze und dem Kaninchen ist schon längst bekannt. Bereits häufig ist in der Literatur nachgewiesen, daß nach Injektionen ziemlich großer Mengen Pepton (300 — 500 mg per Kilogramm Tier) bei Katzen

und Hunden eine starke Blutdruckabnahme mit eventuellem Herzstillstand folgt. Diese Wirkung fanden wir auch bei den größeren Dosen Pepton wieder. Wesentlich aber ist, daß, wie sich uns zeigte, sehr kleine Mengen Pepton, nämlich 10, zuweilen 100 mal kleinere Mengen als die, welche den Tod herbeiführen, imstande sind, die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze zu verstärken, wie dies u. a. aus Kurve 2 ersichtlich ist. Hier ergab 0,01 mg Adrenalin zweimal nacheinander verabfolgt, eine Blutdrucksteigerung von 14 bzw. 16 mm Hg (*a*, *b*). Nach Injektion von 0,1 ccm 1 %iges Pepton Witte ergab dieselbe Adrenalinmenge eine Steigerung von 18 bzw. 22 mm Hg (*c*, *d*), und nachdem noch einige Male Pepton injiziert war, bewirkte 0,001 mg Adrenalin eine Erhöhung von 20, 20, 22, 20 und darauf von 30 mm Hg (*e*—*k*). Dies ist also zwar eine geringe aber doch deutliche Zunahme der Blutdrucksteigerung und zugleich hat — wie dies



Kurve 2. Einfluß von Pepton Witte auf den Blutdruck bei der dekapitierten Katze. Steigerung durch Adrenalin.

als Regel in solchen Fällen vorkommt — die Abnahme, die bei den ersten Adrenalindosen stets auf die Zunahme folgte, aufgehört. Es muß hier — in Zusammenhang mit einem später zu nennenden Umstande — gleich darauf hingewiesen werden, daß im Anfang des Versuches, als also das Adrenalin noch eine geringere Wirkung hatte, der Ausgangsblutdruck 90—84 mm Hg war, während dieser später, als die Adrenalinwirkung stärker war, 106—100 mm Hg betrug, also höher war. Die Zunahme der Adrenalinwirkung durch Pepton Witte konstatierten wir in sechs untersuchten Fällen fünfmal. Außer bei der dekapitierten Katze haben wir diese Wirkung von Pepton Witte auch bei dem narkotisierten und bei dem dezerebrierten Kaninchen untersucht; in beiden Fällen stellten wir zwar dann und wann eine geringe Zunahme fest; aber im allgemeinen war der Einfluß des Peptons auf die Adrenalinwirkung bei dem Kaninchen sehr gering. Natürlich ist hier nur von kleinen Dosen die Rede; verabfolgt man

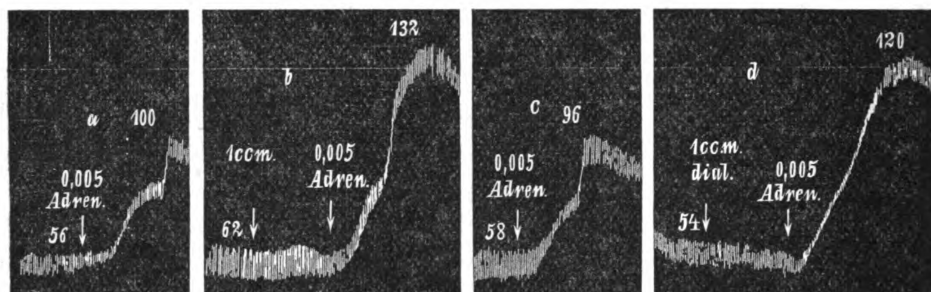
große Mengen Pepton, dann erhält man sowohl bei der Katze als bei dem Kaninchen meistens erst ein Stadium, in welchem Adrenalin minder Effekt hat als vorher, darauf ein solches, in dem Adrenalin in kleinen Dosen überhaupt nicht mehr wirkt, und endlich stellt sich ein Zustand ein, in welchem der Blutdruck des Tieres infolge der Peptoninjektion sinkt und schließlich Herzstillstand eintritt. Außer dieser Wirkung von Pepton auf die Adrenalinblutdruckerhöhung haben wir auch den Einfluß von Peptoneinspritzungen auf die Wirkung von Cholin untersucht. Dieser letztere Stoff ruft wie bekannt in kleinen Dosen ein Sinken, in größeren Dosen (nach Atropinverabreichung) ein Steigen des Blutdrucks hervor. Wir haben nun den Einfluß von Pepton auf die Blutdruckvermindernde Wirkung kleiner Dosen Cholin bei der Katze und beim Kaninchen untersucht, fanden diesen jedoch nicht nennenswert. Es schien indessen, daß nach Verabreichung von Pepton oder des Dialysates von Pepton die durch Cholin verursachte Blutdruckabnahme geringer wurde. Einmal stellte sich statt einer Abnahme eine geringe Zunahme ein. Da wir nun als wesentlichstes Resultat die Wirkung von Pepton auf die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze betrachten, haben wir diese Wirkung als Grundlage für nähere Untersuchung genommen.

Wir untersuchten an erster Stelle, ob diese Wirkung des Pepton Witte allen Bestandteilen dieses Stoffes zukommt oder ob sich vielleicht aus dem Pepton Bestandteile abscheiden lassen würden, welche diese Wirkung in sehr spezifischem Maße besitzen. Letzteres war tatsächlich der Fall. Wir haben nämlich Pepton Witte in Dialysierhülsen gegen Wasser dialysiert und darauf das Dialysat nach vorangegangener Eindampfung desselben untersucht. Bei der Eindampfung sorgten wir dafür, daß die Temperatur auf nicht mehr als 70—80° stieg. Wurde nun der Einfluß dieses Dialysates auf die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze untersucht, dann zeigte sich, daß es eine sehr stark fördernde Wirkung besaß, wie aus Kurve 3 ersichtlich ist. Hier bewirkte eine mehrmals nacheinander in eine Vene eingesprizte Dosis von je 0,005 mg Adrenalin eine Blutdrucksteigerung von bzw. 44, 32, 44 und 36 mm Hg (Kurve 3*a*).

Nach Injektion von 1 ccm des Peptondialysates, das per ccm etwa 1 mg Stickstoff enthielt, ergab Injektion derselben Adrenalinmenge (0,005 mg) eine Blutdruckzunahme von 70 mm Hg (Kurve 3*b*). Eine kurz danach erfolgende Injektion bewirkte wieder eine Erhöhung, welche in dieselbe Zone fiel wie vor der Dialysateinspritzung, nämlich 38 (Kurve 3*c*). Nach abermaliger Dialysateinspritzung führte das Adrenalin eine Blutdruckerhöhung von 66 mm Hg herbei (Kurve 3*d*),

die später wieder auf den ursprünglichen Wert 38 sank. Insgesamt haben wir an der dekapitierten Katze sieben Versuche über die Wirkung des Dialysates[1]) von Pepton auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin angestellt, und in sechs Fällen erhielten wir ein positives Resultat, nur in einem Falle ein negatives.

Da sich gezeigt hatte, daß, wie in der ersten Mitteilung vermeldet ist, Pepton auf den überlebenden Darm eine andere Wirkung ausübt als das Dialysat, erachteten wir es angebracht, außer der Wirkung des Dialysates auch diejenige des Rückstandes nach Dialysierung zu untersuchen, wobei sich gegen unsere Erwartung herausstellte, daß dieser Rückstand im Prinzip dieselbe Wirkung hat wie das Dialysat selbst. Es ist natürlich schwierig, mit einem derartig komplizierten Stoff wie Pepton Witte, genaue quantitative Bestimmungen vorzunehmen, aber aus unseren Versuchen hat sich doch



Kurve 3. Einfluß eines Dialysates von Pepton Witte auf die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin bei der dekapitierten Katze.

wohl gezeigt, daß die verstärkende Wirkung des Adrenalins auf die Blutdrucksteigerung vor allem dem Dialysat zukommt, dagegen in geringerem Maße dem Rückstande und dem Pepton Witte selbst.

Wir haben in den oben erwähnten Versuchen absichtlich mit dekapitierten und dezerebrierten Tieren gearbeitet, weil dadurch eine Narkose vermieden werden konnte. Das Ausschalten der letzteren geschah auf Grund folgender Erwägungen: Es ist bekannt, daß die Erscheinungen, die man beim anaphylaktischen Schock erhält, stark mit denjenigen übereinstimmen, die nach Injektion von Pepton ein-

1) Das benutzte Dialysat war in der Weise hergestellt worden, daß $7^1/_2$ g Pepton Witte während dreier Tage gegen Wasser dialysiert wurden. Die erhaltene Außenflüssigkeit wurde schließlich eingedampft und auf ein Volumen von 300 ccm gebracht, worauf soviel NaCl hinzugefügt wurde, bis dessen Menge 0,9% des Ganzen betrug. Später hat sich uns gezeigt, daß bei diesem Verfahren keine Dialysate von auch nur einigermaßen konstanter Wirkung erzielt wurden. Zuweilen hatten wir sogar Dialysate, die völlig unwirksam waren. Was hiervon die Ursache ist, läßt sich vorläufig noch nicht sagen.

treten. Nun weiß man auch, daß die Erscheinungen dieses anaphylaktischen Schocks geringer werden, wenn man das Tier vorher narkotisiert. Dies war für uns ein Grund, das Experimentieren mit narkotisierten Tieren soviel wie möglich zu vermeiden, und es scheint, daß wir hieran gut taten; denn, wie oben schon bemerkt, übt z. B. Pepton Witte bei der dekapitierten Katze einen deutlichen Einfluß auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin aus, dagegen nicht auf die narkotisierte Katze und das narkotisierte Kaninchen.

Nachdem festgestellt war, daß das Dialysat von Pepton eine sehr starke Wirkung auf die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze hat, war es erwünscht, diese Wirkung auch beim Kaninchen und namentlich beim dezerebrierten Kaninchen zu studieren. Hierbei stellte sich heraus, daß tatsächlich in einem vereinzelten Falle die Adrenalinwirkung durch das Dialysat gefördert wird; aber in der Regel besitzt es diese Wirkung nicht. Eine Erklärung hierfür läßt sich nicht leicht finden; aber es sei darauf hingewiesen, daß bei der Katze kleine Dosen Adrenalin meistens ein Sinken des Blutdrucks herbeiführen und daß Pepton gerade diesem Sinken entgegenzuwirken scheint. Beim Kaninchen hat Adrenalin diesen blutdruckvermindernden Einfluß nicht.

Ehe wir hierauf ferner eingehen, sei erst erwähnt, daß ein fördernder Einfluß auf die Adrenalinwirkung schon früher für andere Stoffe beschrieben worden ist. Kraus und Friedenthal[1]) hatten nämlich nachgewiesen, daß die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin durch Injektion von Thyreoidinextrakt verstärkt wird, und in eigenen Untersuchungen hatte Storm van Leeuwen dies u. a. bestätigen[2]) können.

Fröhlich und Loewi[3]) hatten bewiesen, daß bei der Katze die Adrenalinwirkung durch vorangehende Kokaininjektion verstärkt werden kann, und Chiari und Fröhlich[4]) fanden, daß Stoffe, die Kalk niederschlagen (z. B. Oxalsäure), ebenfalls die Adrenalinwirkung verstärken. Kepinow[5]) stellte eine verstärkte Adrenalinwirkung

1) Kraus und Friedenthal, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 38.

2) W. Storm van Leeuwen, Physiologische waardebepalingen van geneesmiddelen. Diss. 1919.

3) A. Fröhlich und O. Loewi, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Kokain. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 59.

4) R. Chiari und A. Fröhlich, Erregbarkeitsveränderungen des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Ebenda 1911, Bd. 64, S. 214.

5) Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Ebenda 1912, Bd. 67, S. 247.

nach Injektion von Hypophysisextrakt beim Kaninchen fest, und diese Wahrnehmungen wurden von Niculescu[1]), Airila[2]) und H. Börner[3]) bestätigt. Der letztgenannte meint, daß der Einfluß des Hypophysins auf die Adrenalinwirkung nicht auf einer Sensibilisierung durch Hypophysin zu beruhen braucht, sondern durch den Umstand erklärt werden kann, daß das Hypophysin beim Kaninchen — gerade bei diesem Tiere beobachtet man diese Erscheinung — einen schädlichen Einfluß auf das Herz hat, wodurch die Schnelligkeit des Blutumlaufes stark vermindert wird, so daß eine in einer bestimmten Zeit eingesprizte Adrenalinmenge durch das Blut weniger verdünnt wird und dann stärker einwirken kann. Bei der Katze hat das Hypophysin dagegen keine schädigende Wirkung auf das Herz, und daher ist hier auch nicht die beim Kaninchen eintretende Blutdruckerhöhung als Folge einer Adrenalininjektion zu beobachten. Es ist unwahrscheinlich, daß Börners Erklärung auch für unseren Fall gelten könnte; denn erstens hat Pepton die fördernde Wirkung auf Adrenalin in Dosen, welche um ein Vielfaches kleiner sind als diejenigen, welche die Zirkulation bei der Katze beeinflussen, und ferner tritt — siehe u. a. in Kurve 1 — nach der Peptoninjektion sogar ein allmähliches Steigendes Blutdruckes ein, und endlich hat Pepton, wie in der ersten Mitteilung erwähnt wurde, einen fördernden Einfluß auf die Wirkung von Pilokarpin auf überlebende Organe.

Wir haben noch eine weitere Beobachtung gemacht, die vielleicht den Schlüssel zu der Frage verschaffen kann, warum das Dialysat einen Einfluß auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin bei der dekapitierten Katze hat, dagegen nicht beim Kaninchen. Wie erwähnt, konstatierten wir in einer Anzahl Untersuchungen mit dezerebrierten Kaninchen so gut wie niemals eine Erhöhung der Adrenalinwirkung durch das Pepton, wohl aber in einem Falle eine sehr starke Wirkung des Dialysates. Dieser letztere Fall ist in Kurve 4 wiedergegeben. Hier war die Mindestmenge Adrenalin, die eine deutliche Steigerung des Blutdruckes hervorrief, ziemlich groß, nämlich 0,01 mg. In zwei nacheinander folgenden Fällen bewirkte diese Menge Adrenalin eine Erhöhung des Blutdruckes um bzw. 16

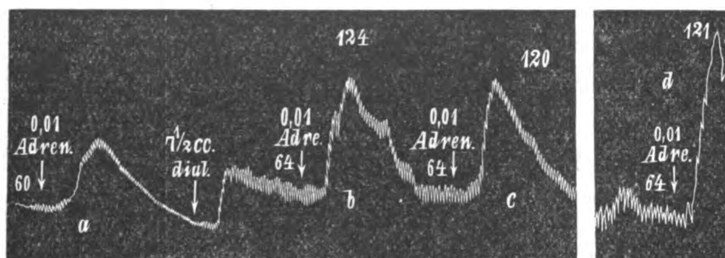
1) Niculescu, Über die Beziehungen der physiologischen Wirkungen von Hypophysenextrakt, Adrenalin, sowie Mutterkornpräparaten und Imidozolyläthylamin. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914, Bd. 15, S. 1.

2) Y. Airila, Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung. Skandinavisches Arch. f. Physiologie 1914, Bd. 31, S. 331.

3) H. Börner, Ursache der Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Kaninchenblutdruck durch Hypophysenpräparate. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 218.

und 22 mm Hg (*a*); nach Injektion einer kleinen Menge Peptondialysat wurde darauf die blutdrucksteigernde Wirkung derselben Adrenalinmenge viel größer, nämlich 40 bzw. 36 mm Hg (*b*, *c*). Nachdem dann noch einige Injektionen mit Dialysat gefolgt waren, erhöhte sich die Blutdrucksteigerung, die durch 0,01 mg Adrenalin bewirkt wurde, um 60 mm Hg, also erheblich mehr, als es vorher der Fall gewesen war (*d*).

Unter elf Versuchen mit einem dezerebrierten Kaninchen war dies das einzige Mal, daß das Peptondialysat eine verstärkende Wirkung auf das Adrenalin hatte, und es ist — namentlich in Verband mit dem zu Anfang dieser Mitteilung beschriebenen Versuch mit einer dekapitierten Katze (Kurve 1) — wohl merkwürdig, daß dies eine Kaninchen, bei dem also das Dialysat einen positiven Einfluß hatte, für Adrenalin viel weniger empfindlich war als alle anderen. Diejenige Dosis Adrenalin, welche imstande ist, bei dem dezerebrierten



Kurve 4. Abnormale Reaktion auf Adrenalin und auf Adrenalin + Dialysat von Pepton Witte auf den Blutdruck des dezerebrierten Kaninchens.

Kaninchen eine deutliche Steigerung des Blutdruckes zu verursachen, schwankte in allen übrigen Versuchen zwischen 0,0007 und 0,005 mg, während in dem vorgenannten einzigen Falle, in welchem das Dialysat die erhöhende Wirkung hatte, die Mindestmenge Adrenalin 0,01 mg betrug, also bedeutend höher war. Es scheint uns, daß der Grund, daß in den meisten Fällen das Pepton oder das Dialysat desselben die Adrenalinwirkung beim dezerebrierten Kaninchen nicht verstärkt, darin liegt, daß dort das Adrenalin durch Vorhandensein in dem Serum bestimmter Stoffe schon die Höchstwirkung ausübt, die es unter jenen Umständen entfalten kann (abgesehen von dem zu Kurve 4 gehörenden Versuch); wir vermuten, daß bei der Katze solche Stoffe entweder gar nicht oder doch in geringerem Maße vorkommen, so daß dort das Pepton in der Regel seinen Einfluß entfalten kann. Außer Stoffen, die einen solchen Einfluß haben wie das Pepton in unseren Versuchen, müssen sich im Serum noch andere Stoffe vorfinden, die ebenfalls eine große Bedeutung haben und die allein in dem zu Kurve 1 gehörigen Falle gerade jener benutzten

Katze fehlten, so daß dort Verabfolgung von Serum diese außerordentlich große Verstärkung der Adrenalinwirkung bewirken konnte.

Jedenfalls glauben wir, daß sich aus unseren Versuchen gezeigt hat, daß die Intensität des Einflusses von Adrenalin auf den Blutdruck bei der dekapitierten Katze nicht allein von der zugeführten Dosis Adrenalin und der Empfindlichkeit des Tieres abhängig ist, sondern auch in hohem Grade von dem Vorhandensein bestimmter Stoffe im Serum, welche die Adrenalinwirkung fördern können. Fehlen diese Stoffe ganz oder fast ganz wie in Kurve 1, dann kann Verabfolgung von normalem Serum in sehr starkem Maße die Adrenalinwirkung fördern. Fehlen die Stoffe nur teilweise, dann läßt sich eine derartige verstärkende Adrenalinwirkung — aber freilich in viel geringerem Grade — durch Pepton oder in stärkerem Maße durch Dialysat erzielen. Es scheint nun, daß in der Regel bei dem Kaninchen soviel von den fördernden Stoffen vorhanden ist, daß Adrenalin schon eine für jene Verhältnisse maximale Wirkung ausübt. In dem einen von uns angeführten Falle (zu welchem Kurve 4 gehört), war dies nicht der Fall und konnte mit dem Dialysat bei dem dezerebrierten Kaninchen eine Verstärkung der Wirkung erzielt werden. Für den Umstand, daß weder das Pepton noch das Dialysat bei der narkotisierten Katze diejenige Wirkung ausübt, welche diese Stoffe bei dem dekapitierten Tiere haben, können wir vorläufig noch keine Erklärung geben: nur können wir auf eine Analogie hinweisen, daß nämlich die Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks ebenfalls weniger intensiv sind, wenn das Tier vorher narkotisiert ist.

Wenn unsere Auffassung, daß die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck bei verschiedenen Tieren abhängig ist von der Anwesenheit von Stoffen im Serum dieser Tiere, welche die Adrenalinwirkung fördern können, richtig ist, dann muß man erwarten, daß Adrenalin, falls es auf ein Tier einwirkt, bei welchem das Serum durch physiologische NaCl-Lösung ersetzt ist, eine weniger starke Wirkung ausüben wird. Wir haben versucht, diese Annahme experimentell zu prüfen.

Zu diesem Zwecke haben wir bei Katzen die sogenannte Plasmaphäresis nach den Angaben Abels[1]) vorgenommen. Wir haben nämlich diese Tiere entblutet und ihnen dann statt des entnommenen Blutes Ringersche Flüssigkeit eingespritzt, erst Ringersche Flüssigkeit allein und darauf Ringersche Flüssigkeit, der wir Blutzellen

1) J. Abel, L. Rowntree und B. Turner, Plasma removal with return of corpuscles (Plasmaphäresis). Journal of Pharm. and exp. Ther. 1914, Vol. 5, S. 625.

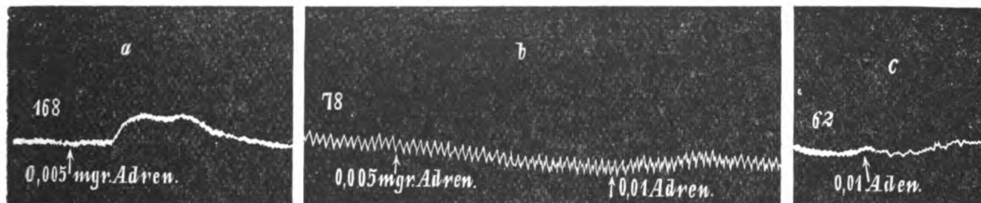
der Katze hinzugesetzt hatten, welche Blutzellen dadurch erhalten waren, daß vorher einige Katzen entblutet und die roten Blutkörper ausgewaschen wurden. Ehe wir die Plasmaphärese bei einem hierfür bestimmten Tiere vornahmen, wurde natürlich erst die Empfindlichkeit des letzteren für Adrenalin bestimmt.

Die auf diese Weise angestellten Versuche verliefen folgendermaßen:

Versuch 1.

Katze von 2,6 kg Gewicht. Vagi durchschnitten. Äthernarkose. Nach Injektion von 0,0005 mg Adrenalin sinkt der Blutdruck von 76 auf 54 mg Hg, ein anderes Mal von 92 auf 76 mm Hg (Kurve 5*a* und *b*).

Das Tier wird nun soviel wie möglich aus der Karotis entblutet, und zugleich wird in die Vena femoralis warme Ringersche Flüssigkeit — der später rote Blutzellen der Katze hinzugesetzt werden — eingespritzt. Es gelingt dadurch, den Blutdruck auf derselben Höhe zu erhalten (96 mm Hg). Injektion von 0,005 mg Adrenalin ergibt nun überhaupt keinen Effekt mehr (5*c*); 0,01 mg ergibt eine geringe Steigerung.



Kurve 5. Blutdruck einer narkotisierten Katze bei vorgenommener Plasmaphäresis. Verminderte Wirkung von Adrenalin nach Entziehung von Plasma.

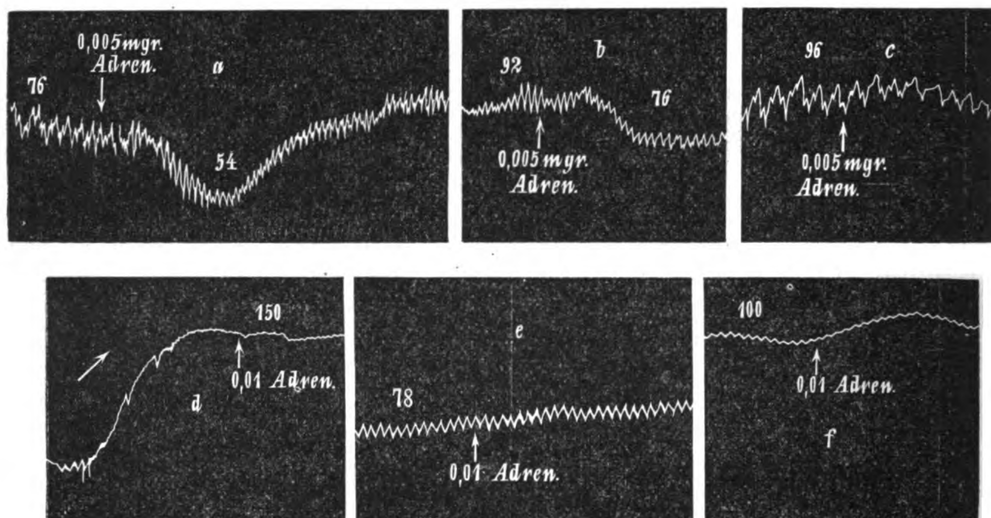
Versuch 2.

Katze von 1,27 kg Gewicht. Äthernarkose. Injektion von 0,005 mg Adrenalin bewirkt ein Steigen des Blutdruckes von 110 auf 114 mm Hg. Das Tier wird entblutet und injiziert mit Tyrodeflüssigkeit und roten Blutzellen. Der Blutdruck sinkt. 0,005 mg Adrenalin erzeugt noch eine Erhöhung von 34 auf 44. Hinzufügung einer kleinen Menge Katzenserum oder Pepton zu der Adrenalinlösung führt keine Verstärkung der Wirkung herbei. Die Entblutung war in diesem Falle nicht genügend.

Versuch 3.

Katze. Vagi durchschnitten. Äthernarkose. Injektion von 0,005 mg Adrenalin bewirkt Blutdruckerhöhung von 168 auf 178 mm Hg (Kurve 6*a*). Injektion von Adrenalin und $^1/_2$ ccm Serum von einer anderen Katze hat denselben Effekt. Nach Entblutung und Einspritzung von Tyrodeflüssigkeit und roten Blutkörperchen sinkt der Blutdruck auf 78 mm. Injektion von 0,005 mg und auch von 0,01 mg Adrenalin ergibt keinen Effekt mehr auf den Blutdruck (Kurve 6*b*). Nach Einspritzen einer neuen Menge Blutzellen steigt der Blutdruck auf 110 mm Hg. Injektion von 0,01 mg Adrenalin ergibt keine Wirkung. Der Blutdruck sinkt langsam spontan. Als

derselbe 62 mm Hg beträgt, wird aufs neue 0,01 mg Adrenalin verabfolgt, das sogut wie keine Wirkung hat (Kurve 6*c*). Durch Einspritzen roter Blutzellen wird der Blutdruck auf 150 mm Hg gebracht; 0,01 mg Adrenalin hat keine Wirkung (Kurve 6*d*). Eine Injektion von 0,005 mg Adrenalin und 1/2 ccm Serum von derselben Katze hat keine Wirkung. Der Blutdruck ist inzwischen auf 78 mm Hg gesunken; 0,01 mg Adrenalin hat keine Wirkung (Kurve 6*e*). Durch Injektion von 10 ccm Serum von einer anderen Katze wird der Blutdruck wieder auf 100 mm gebracht. Nun ergibt 0,01 mg Adrenalin eine deutliche Blutdruckerhöhung (Kurve 6*f*). Nach einer neuen Injektion von 8 ccm Katzenserum bewirkt 0,01 mg Adrenalin noch eine deutliche, wenn auch nur geringe Steigung.



Kurve 6. Blutdruck einer narkotisierten Katze bei vorgenommener Plasmaphäresis. Verminderte Wirkung von Adrenalin nach Entziehung von Plasma.

Versuch 4.

Katze von 3 kg Gewicht. Vagi durchschnitten. Äthernarkose. 0,005 mg Adrenalin führt (nach einer kleinen vorangehenden Zunahme) ein Sinken des Blutdruckes von 152 auf 130 mm herbei, später eine Abnahme von 148 auf 132 mm. Nach Entblutung und Einspritzung von Tyrodeflüssigkeit und roten Blutzellen ist der Blutdruck auf 78 mm gesunken. 0,005 mg Adrenalin zeitigt nur noch eine geringe Wirkung (ein Sinken von 78 auf 74 mm Hg); später sinkt der Blutdruck noch weiter, und hat 0,005 mg Adrenalin keinerlei Wirkung mehr, ebensowenig wie die darauf verabfolgten 0,01 und sogar 0,02 mg Adrenalin. Nachdem aber durch Injektion roter Blutzellen der Blutdruck wieder auf 108 mm Hg gebracht ist, bewirkt 0,005 mg Adrenalin eine geringe und 0,02 mg Adrenalin eine starke Blutdrucksteigerung. Die verminderte Adrenalinwirkung nach der Blutentziehung war also nicht nur von der Plasmaentziehung, sondern auch von dem Sinken des Blutdruckes abhängig; denn nachdem diese letztere aufgehoben war, wirkte Adrenalin besser, obwohl immerhin doch noch weniger als beim Anfang des Versuches.

Diese Versuche bringen also die Bestätigung unserer Annahme, daß in dem Serum Stoffe vorkommen, welche die Adrenalinwirkung in förderndem Sinne beeinflussen. Wenn das Serum durch Tyrodeflüssigkeit mit roten Blutzellen ersetzt wird, wirkt Adrenalin weniger als vorher, wenn nämlich auf diese Weise eine große Menge Blut entzogen wird. Diese Verringerung der Adrenalinwirkung kam, sowohl wenn die primäre Adrenalinwirkung in einem Sinken (Versuche 1 und 4) als in einem Steigen (Versuche 2 und 3) bestand, zum Ausdruck. Die Verringerung der Adrenalinwirkung tritt unabhängig von der Tatsache ein, ob durch die Plasmaphäresis der Blutdruck gesunken ist oder nicht. In Versuch 3 hat nach der Plasmaphäresis 0,01 mg Adrenalin keine Wirkung, obwohl der Blutdruck 150 mm Hg beträgt, während vorher bei einem Blutdruck von 168 mm Hg 0,005 mg Adrenalin eine deutliche Steigerung ergab.

Es ist nötig, nachdrücklich auf den Umstand hinzuweisen, daß nach Entziehung von Plasma das Adrenalin weniger wirkt, auch wenn der Blutdruck hoch ist, weil vor kurzem Peyton Rous und Wilson[1]) und auch Barbier[2]) nachgewiesen haben, daß bei Hunden und Katzen Adrenalin weniger wirksam wird, wenn durch Entblutungen der Blutdruck stark gesunken ist. Vereinzelt haben auch wir diese Erscheinung beobachtet, unter anderem in Versuch 4. Dort hatte, während der Blutdruck 78 mm Hg betrug, 0,005 mg Adrenalin keine Wirkung; nachdem aber durch Injektion roter Blutzellen mit Tyrodeflüssigkeit der Blutdruck auf 108 mm gebracht war, ergab 0,005 mg Adrenalin wieder eine geringe Blutdruckzunahme. Dieser Umstand erklärt aber nicht die geringe Adrenalinwirkung nach Blutentziehung in unseren anderen Versuchen, da das Adrenalin, auch wenn der Blutdruck nach Plasmaphäresis 150 mm Hg betrug (Versuch 3), doch eine verminderte Wirkung hatte. Übrigens muß, um allein durch das Vorhandensein eines niedrigen Blutdruckes eine verminderte Adrenalinwirkung zu erhalten, der Blutdruck schon sehr stark gesunken sein (in Barbiers Versuchen u. a. auf 10—15 mm Hg).

Durch das Entziehen von Serum und Hinzufügen von Tyrodeflüssigkeit und roten Blutzellen wird natürlich die Viskosität des Blutes vermindert. Dies wäre an sich ein Grund zu einer verminderten Adrenalinwirkung — zufolge des von H. Börner angegebenen Mechanismus (siehe

---

1) Peyton Rous und G. Wilson, The influence of etheranesthesia of hemorhage and of plethora from transfusia of the presser effect of minutes quantities of epinephrine. Journ. of exp. med. 1919, S. 173.

2) E. Barbier, Hemorragie et adrenaline. Soc. de Biol. 1919, Tome 82, S. 758.

oben). — Es scheint uns jedoch unwahrscheinlich, daß dies in unseren Versuchen der Fall ist, da eine sehr bedeutende Blutentziehung, durch welche das Blut nach Injektion von Tyrodeflüssigkeit sehr stark an Viskosität abgenommen hat, noch keine verminderte Adrenalinwirkung ergibt, während umgekehrt — wenn ein Stadium erreicht ist, in welchem das Adrenalin nicht mehr wirkt —, 10 ccm Serum, welches die Viskosität nur in geringem Grade zu vermehren vermag, die Adrenalinwirkung verbessert. Große Veränderungen der Viskosität zogen also in diesen Versuchen oft keine Veränderungen der Adrenalinwirkung nach sich, während eine derartige Veränderung dagegen in einem Falle eintrat, in welchem die Viskosität nur in geringem Grade beeinflußt sein konnte.

Wir glauben, daß namentlich auch dieser letztere Fall, in welchem also, nachdem das Adrenalin infolge der Plasmaphäresis nicht mehr wirkte, und diese Wirkung nach Injektion von Serum zurückkehrte, unsere Auffassung stark stützt, daß im Serum Stoffe vorkommen, welche die Adrenalinwirkung fördern. Es wäre sehr erwünscht, weitere Versuche über die Wirkung von Adrenalin nach Plasmaphäresis anzustellen. Infolge der großen Knappheit an Katzen ist es uns vorläufig nicht möglich, diese Versuche auszuführen. Wir beabsichtigen jedoch später diese Untersuchungen weiter auszudehnen, wobei wir zugleich in Verband mit den oben angeführten Untersuchungen von Kraus, Friedenthal, Kepinow u. a. m. unsere Aufmerksamkeit auf den Einfluß lenken müssen, welchen die Organe der inneren Sekretion auf die Empfindlichkeit von Tieren für Adrenalin ausüben.

Schlußfolgerung.

Die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck ist nicht allein von der Größe der Dosis, der Schnelligkeit der Injektion und der Empfindlichkeit der reagierenden Organe abhängig, sondern wird gleichzeitig bedingt durch das Vorhandensein von Stoffen im Blute des Tieres, welche diese Adrenalinwirkung fördern.

Einige Tiere weisen offenbar ein bedeutendes Defizit an diesen Stoffen auf (z. B. die Katze von Kurve 1); bei ihnen kann die Empfindlichkeit durch Einspritzung von Menschen- oder Katzenserum erhöht werden. Andere Tiere (so z. B. die meisten Katzen) besitzen in ihrem Blute offenbar zwar eine hinreichende Menge fördernder Stoffe; aber diese Menge kann vermehrt werden durch Injektionen von Pepton Witte oder ein Dialysat desselben. Die meisten Kaninchen haben in ihrem Blute soviel von diesen Stoffen, daß Pepton die Reaktion auf Adrenalin nicht verbessern kann. In einem einzigen Falle (Kurve 4), in welchem ein Kaninchen für Adrenalin wenig empfindlich war, konnte diese Empfindlichkeit durch Pepton erhöht werden.

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.

16. Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund einer spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen durch Hydroxylionen.

Von

Dr. Walther Jacobj.

Die vor einem halben Jahr in diesem Archiv[1]) mitgeteilten Untersuchungen über die lokale Beeinflussung des peripheren Gefäßapparates durch pharmakologische Agentien hatten zu dem auffallenden Ergebnis geführt, daß die gefäßverengernde Wirkung des Suprarenins, welches bei Applikation auf die normale Schwimmhaut erst bei konzentrierten Lösungen 1 : 1000 auftritt, bei einer Verdünnung 1 : 3000 aber bereits verschwindet, durch vorherige kurze Einwirkung von Veronalnatriumlösungen auf die Schwimmhaut derart gesteigert werden kann, daß noch Lösungen von 1 : 10000, 1 : 100000, ja, wie neuerdings im Sommer festgestellt werden konnte, noch 1 : 1000000 die typische Gefäßverengerung bewirken, mithin unter den gegebenen Versuchsbedingungen das Veronalnatrium die ursprüngliche Wirkung des Suprarenins um das 10-, 100-, ja 1000fache zu steigern vermag.

Bekanntlich hat man neuerdings die Steigerung der Wirkung einer Substanz durch eine gleichzeitig zur Wirkung gebrachte andere dann als additiven Synergismus bezeichnet, wenn der Gesamteffekt der Summe der Einzelwirkungen entspricht, wie dies zu erwarten ist, wenn beide Substanzen bei gleichem Angriffspunkt im funktionellen Gewebe die Lebensvorgänge in demselben Sinne beeinflussen. Dem-

1) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 49.

gegenüber hat man aber für eine Wirkungssteigerung, bei welcher der Gesamteffekt die zu erwartende Summe der Einzelwirkungen weit übertrifft, die Bezeichnung Sensibilisierung gewählt oder, wenn eine solche Steigerung bei Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten und Wirkungseffekt erfolgt, nach Straub und Bürgi von Potenzierung gesprochen. Mit dem letzteren Worte soll indessen offenbar im allgemeinen nicht dem mathematischen Sinne des Wortes entsprechend zum Ausdruck gebracht werden, daß die Wirkungssteigerungen tatsächlich im Verhältnis von Potenzen erfolgt, was wohl nur selten in Wirklichkeit zutreffen wird. In unserem Falle freilich ließe sich in der Tat wohl auf Grund obiger Zahlen von einer wirklichen Potenzierung der Wirkung des Suprarenins durch das Veronalnatrium reden. Unser Fall gewinnt noch dadurch aber ein besonderes Interesse, daß bei ihm infolge der relativ leicht zu übersehenden Versuchsbedingungen die Möglichkeit gegeben erscheint, die Grundlagen genauer festzustellen, auf welchen diese eigenartige Erscheinung der Potenzierung hier zustande kommt, da sie an die Art der Applikation offenbar wesentlich mit gebunden erscheint. Bekanntlich ruft das Suprarenin, wenn es direkt in den Blutkreislauf eingeführt wird und so unmittelbar in die Gefäßwand einzudringen vermag, schon in minimalsten Mengen eine Verengerung der kleinen Gefäße bis zum Verschwinden ihres Lumens hervor. Das Veronal seinerseits aber erweitert die Gefäße, wirkt also auf diese im entgegengesetzten Sinne wie das Suprarenin, so daß die Wirkungsart beider Substanzen einen additiven Synergismus von vornherein ausschließt. Wenn nun von der Haut aus unter normalen Verhältnissen das Suprarenin seine Wirkung erst in so auffallend hoher Konzentration äußert, so muß der Grund hierfür von vornherein in einem Hindernis gesehen werden, welches die Haut seinem Vordringen entgegensetzt. Würden nach Veronalnatriumvorbereitung verdünntere Suprareninlösungen die durch ersteres erweiterten Gefäße nur zur Norm verengern, so könnte man eine solche Wirkungssteigerung wohl damit erklären, daß durch die bestehende Erweiterung der Gefäße die Wirkung des Suprarenins leichter und stärker hervortritt. Da sich aber die Gefäße nach Einwirkung auch der sehr verdünnten Suprareninlösungen noch maximal verengerten, so muß angenommen werden, daß das Veronalnatrium die so auffallende Steigerung des Wirksamwerdens des Suprarenins dadurch bewirke, daß es die seinem Eindringen entgegenstehenden Hindernisse derart aus dem Weg räume, daß es völlig ungehemmt seine volle Wirksamkeit an der Gefäßwand zu entfalten vermag. In diesem Falle würde der Sensibilisierungs- oder Potenzierungsvor-

gang im Grunde nicht auf einer wirklichen Steigerung der Suprareninwirkung als solcher, sondern einfach darauf beruhen, daß das Veronalnatrium den Durchtritt durch Membranen oder Gewebe, welche das Eindringen und Wirksamwerden des Suprarenins unter den gegebenen normalen Bedingungen hemmen, so erleichtert, daß dieses nun ungehemmt an das spezifisch von ihm beeinflußte Gewebe zu gelangen und somit an ihm seine volle Wirkung zu entfalten vermag.

Da in unserem Falle offenbar die äußere Haut das in Frage kommende Hindernis bildete, so war zu hoffen, daß es hier gelingen werde, die fraglichen, den Übertritt erleichternden Vorgänge eingehender untersuchen und näher feststellen zu können und so Gesichtspunkte zu gewinnen, die sich auch für die Erklärung solcher Erscheinungen in Fällen übertragen lassen, bei denen die trennenden Membranen, welche für das Vordringen ein ähnliches Hindernis bilden, nicht wie hier an der Oberfläche, sondern im Innern des Körpers liegen. Daß aber auch solche Fälle von Sensibilisierung oder Potenzierung sehr wohl denkbar sind und wohl auch tatsächlich in Frage kommen, dürfte nicht von der Hand zu weisen sein.

I. Das Veronalnatrium, eine die Durchlässigkeit der Froschhaut[1]) steigernde Verbindung.

Von obigen Gesichtspunkten ausgehend, erschien eine eingehendere Untersuchung darüber, wie die Wirkungssteigerung des Suprarenins durch das Veronalnatrium bei Einwirkung auf die Haut zustande kommt, angezeigt. Traf unsere Annahme, daß das Veronalnatrium die Resorption des Suprarenins durch die Haut überhaupt erleichtere, zu, so mußten auch andere Stoffe nach Vorbehandlung der Schwimmhaut mit Veronalnatrium erheblich schneller und umfänglicher als sonst resorbiert werden und dementsprechend ihre spezifischen Wirkungen leichter und schneller hervortreten lassen.

Zu solchen Versuchen erschien als Indikator vor allem das Strychnin geeignet, da dasselbe nach seiner Resorption schon in kleinsten Mengen seine reflexsteigernde und dann zum Tetanus führende Wirkung zeigen mußte. In der Tat ergaben entsprechend angestellte Versuche übereinstimmend, daß nach Aufbringen einer Strychninlösung auf eine mit Veronalnatrium vorbehandelte Schwimmhaut Reflexsteigerung und Tetanus erheblich schneller eintreten, als bei sonst gleicher Strychninapplikation auf die normale Pfote. Als Beispiel möge das folgende Protokoll dienen:

1) Die Versuche wurden nur mit Rana temporaria angestellt.

Versuch 1 (12. XII. 1919).

Steigerung der Strychninresorption durch Veronalnatrium.

Von zwei Ranae temporariae (Winterfrösche) A 28 g Gewicht und B 30 g Gewicht, wird bei Frosch A die eine Pfote mit Zellstoff umwickelt, welcher mit 1 ccm einer Veronalnatriumlösung 1 : 6 durchtränkt wird. Nach 10 Minuten Einwirkung wird der befeuchtete Zellstoff entfernt. Nun wird sowohl eine Pfote von Frosch B, als auch die eben mit Veronalnatrium vorbehandelte Pfote des Frosches A mit gleichgroßen Zellstoffstücken umwickelt, und diese je mit 1 ccm einer Lösung von Strychnin. nitric. 1 : 1000 gleichmäßig getränkt.

Bei dem mit Veronalnatrium vorbehandelten Frosch A zeigt sich schon nach 7 Minuten deutliche Reflexsteigerung, während Frosch B noch völlig unverändert ist. Bereits nach 16 Minuten treten bei A auf Berührung Strychninkrämpfe auf, während B auch jetzt noch sich normal verhält. Erst nach 21 Minuten ist bei B die erste Andeutung von Reflexsteigerung nachweisbar, die nach 24 Minuten deutlicher wird, aber erst nach 26 Minuten so ausgesprochen ist wie bei Frosch A nach 7 Minuten.

Dieser und andere Versuche mit durchaus gleichem Verlauf zeigten, daß durch Veronalnatrium die Resorption auch des Strychnins an der Froschschwimmhaut gesteigert wird. So war anzunehmen, daß das Veronalnatrium überhaupt die Resorptionsbedingungen von der Haut aus verbessert und somit auch die verstärkte Wirksamkeit des Adrenalins auf die Gefäße der Schwimmhaut nach der Vorbehandlung mit Veronalnatrium auf einer umfänglicheren verbesserten Resorption beruht.

II. Der durch Veronalnatrium beschleunigten Zirkulation kommt für die Resorptionssteigerung eine wesentliche Bedeutung nicht zu.

Bei der früher beschriebenen[1]) auffallenden Kreislaufsteigerung in den Arteriolen und Kapillaren, welche das Veronalnatrium hervorruft, mußte man daran denken, daß es die beschleunigte Blutströmung sein könne, welche die gesteigerte Resorption begünstigt, da ja Hamburger[2]) gezeigt hat, daß durch einen schnellen Strom, selbst gegen den osmotischen Druck Lösungen durch Membranen angesaugt werden können.

War die durch das Veronalnatrium veranlaßte Strombeschleunigung die Ursache der Resorptionssteigerung, so mußte, wenn man vorher durch Herabsetzung der arteriellen Blutzufuhr die Zirkulation ent-

1) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 57 ff.

2) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den mediz. Wissenschaften Bd. 2, S. 161.

sprechend eingeschränkt hatte, nach Veronalnatrium gegebenes verdünntes Adrenalin unwirksam bleiben. Es wurde deshalb in weiteren Versuchen die Arteria ischiadica nach ihrem Austritt aus dem Becken so unterbunden, daß nur noch durch Anastomosen ein schwacher Blutstrom erhalten blieb. Gab man nun Veronalnatrium auf die Pfote, so erweiterten sich die Gefäße zwar noch um ein geringes, aber eine Strombeschleunigung, welche die Resorption im obengenannten Sinne durch Ansaugung hätte begünstigen können, blieb aus. Nach Aufbringen einer verdünnten Adrenalinlösung, welche auf der normalen Schwimmhaut ohne Gefäßwirkung war, trat aber trotzdem nun eine starke Kontraktion der Gefäße ein, ein Beweis, daß eine verstärkte Adrenalinresorption auch trotz des geringen Stromes hier noch stattgefunden hatte, mithin der Beschleunigung des Blutstromes durch das Veronalnatrium keine wesentliche Bedeutung für die Steigerung der Resorption zukam. Als Beispiel eines solchen Versuches[1]) möge das folgende Protokoll dienen:

Versuch 2 (31. I. 1920).

Suprarenin 1:20000 nach Veronalnatrium bei Ischiadikaunterbindung.
Rana temporaria, 35 g Gewicht, kurarisiert, bewegungslos.

$10^h\,47'$—$11^h\,05'$ ist Arterie zwischen 5 und 6 Teilstrichen breit (linke Schwimmhaut).

$11^h\,10'$. Freilegen der Arteria ischiadica links.

$11^h\,20'$. Arterie 6—7 Teilstriche.

$11^h\,22'$. Unterbindung der Arteria ischiadica unmittelbar nach ihrem Austritt unter dem Kreuzbein.

$11^h\,32'$. Arterie 8 Teilstriche. Es besteht nur noch schwache Strömung, welche offenbar durch Anastomosen ermöglicht wird.

$11^h\,40'$. Arterie 10 Teilstriche. Strömung wie $11^h\,32'$.

$11^h\,44'$. Aufträufeln von 10% Veronalnatrium.

$11^h\,54'$. Arterie 11—12 Teilstriche. Blutströmung nimmt etwas zu, ist aber noch immer träge und nicht mit der sonst nach Veronalnatrium auftretenden zu vergleichen.

$11^h\,55'$. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

$11^h\,58'$. Arterie 11—12 Teilstriche.

$12^h\,02'$. Adrenalin[2]) 1:20000 aufgeträufelt.

$12^h\,04'$. Infolge Kontraktion an der Peripherie wird der Strom in der Arterie, die an der Meßstelle noch etwa 9 Teilstriche breit ist, rückläufig.

---

1) Die Methodik der Versuche war dieselbe, wie in diesem Archiv 1920, Bd. 86, S. 56 ff. beschrieben.

2) Wo in den Versuchen von Suprarenin oder Adrenalin die Rede ist, handelt es sich stets um das Suprarenin. hydrochl. synthet. D. A. B. 5. der Höchster Werke.

12^h 05′. Arterie ist jetzt auch an der Beobachtungsstelle infolge Kontraktion verschwunden. Nur noch bei ganz scharfer Beobachtung kann man den blutleeren und daher ganz blassen, völlig kontrahierten, lumenlosen Arterienstrang eben wahrnehmen.

12^h 06′. Die Arterie ist jetzt auch weiter proximal in ihrem ganzen Verlauf verschwunden. Kreislauf steht völlig still.

12^h 10′. Kreislauf steht völlig. In der anderen Pfote ist er durchaus normal.

12^h 40′. Wie 12^h 10′.

Diese Versuche zeigen, daß an und für sich unwirksames verdünntes Adrenalin nach Veronalnatrium resorbiert und wirksam wird, auch wenn man durch Unterbindung der Arterie eine Kreislaufsteigerung verhindert.

Schon früher war aufgefallen, daß bei Versuchen zur Bestimmung der unteren Wirkungsgrenze des Veronalnatriums dasselbe bei lokaler Applikation auf die Froschschwimmhaut erst in relativ hohen Konzentrationen von 10% und mehr seine energische gefäßerweiternde Wirkung voll äußerte, also bei geringen Konzentrationen offenbar selbst von der Schwimmhaut nicht mehr umfänglicher resorbiert wird. Bereits bei 5%iger Veronalnatriumlösung geht die Wirkung auf die Gefäße und den Kreislauf so sehr zurück, daß sie nicht mehr deutlich nachzuweisen ist, dennoch trat auch nach Anwendung solcher Lösungen eine gesteigerte Wirksamkeit verdünnten Adrenalins ganz typisch auf, wobei die Gefäßkontraktion allerdings von kürzerer Dauer war. Erst bei Vorbehandlung mit 1%iger Veronalnatriumlösung blieben verdünntere Adrenalinlösungen 1 : 10000 ohne jede Wirkung.

Es zeigte sich also, wie man dies auch aus den folgenden Protokollen ersieht, daß Veronalnatrium in Konzentrationen, durch welche die Gefäße nicht mehr erweitert werden, und der Kreislauf keine besondere Steigerung mehr erfährt, doch noch verdünnte Suprareninlösungen, die an sich, äußerlich appliziert, unwirksam sind, so umfänglich zur Resorption gelangen läßt, daß sie starke Gefäßkontraktionen bedingen. Erst mit fortschreitender Verdünnung des Veronalnatriums verschwindet bei 1%igen Lösungen auch diese Wirkung.

Versuch 3 (22. IV. 1918).

Suprarenin 1 : 10000 nach 5% Veronalnatrium (wirksam).

Rana temporaria, 45,8 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

9^h 38′. Arterie 5 Teilstriche.

9^h 49′. Arterie 5 Teilstriche. Aufträufeln einer 5%igen Veronalnatriumlösung.

9^h 57′. Trotz wiederholtem Aufträufeln von 5%igem Veronalnatrium bleibt Arterie bei 5 Teilstrichen.

9h 58′. Abspülen.

9h 59′. Arterie 5 Teilstriche. Aufträufeln von **Adrenalin** 1:10000. Sofort nach der Aufträufelung von Adrenalin kontrahiert sich

10h 00′ Arterie so stark, daß sie nicht mehr zu sehen ist. Der Kreislauf steht fast völlig. Gleichzeitig in der anderen Pfote, die nicht mit Adrenalin beträufelt, guter Kreislauf.

10h 05′. Der Kreislauf beginnt sich wieder zu erholen.

Versuch 4 (10. VII. 1920).

Suprarenin 1 : 20000 nach 5% Veronalnatrium (wirksam). Rana temporaria, 22 g Gewicht, kurarisiert.

11h 33′—11h 39′. Arterie schwankt in ihrer Weite zwischen 6—7 und 7—8 Teilstrichen.

11h 40′. Arterie 7—8 Teilstriche. Aufträufeln von **5%iger Veronalnatriumlösung.**

11h 41′. Arterie 6—7 Teilstriche.

11h 42′. Arterie 7 Teilstriche.

11h 44′. Arterie 7—8 Teilstriche.

11h 46′. Da noch keine Arterienerweiterung aufgetreten, wird nochmals 5% Veronalnatriumlösung aufgeträufelt.

11h 50′. Auch nach dieser zweiten Veronalnatriumaufträufelung ist in der ganzen beträufelten Schwimmhaut keine besondere Kreislaufsteigerung aufgetreten. Arterie 7—8 Teilstriche. Es wird jetzt mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült.

11h 53′. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln von **Adrenalin** 1 : 20000. Danach beginnt Arterie sich sofort zu kontrahieren. Schon 45″ nach Aufträuflung der Adrenalinlösung ist Arterie völlig verschwunden.

11h 54′. Außer etwas venöser Bewegung am Rande steht der Kreislauf in der Schwimmhaut.

11h 55′ wie 11h 54′. Gleichzeitig besteht in der andern Pfote, die nicht mit Adrenalin beträufelt, guter Kreislauf.

11h 58′. Der durch die Adrenalinaufträufelung völlig zum Stillstand gebrachte Kreislauf beginnt wieder etwas zu erwachen.

11h 59′. Arterie hat sich jetzt wieder auf 5 Teilstriche erweitert und zeigt wieder Blutströmung.

12h 00′. Arterie wieder 7—8 Teilstriche, wie zu Beginn des Versuches.

Versuch 5 (19. IV. 1920).

Adrenalin 1 : 10000 nach 1% Veronalnatrium (unwirksam). Rana temporaria, 30,5 g Gewicht, kurarisiert.

9h 30′. Arterie 5 Teilstriche. Bei elektrischer Reizung Rollenabstand 30 cm, nach 25″ Kontraktion auf 3 Teilstriche.

9h 37′. Arterie hält sich immer zwischen 5 und 6 Teilstrichen.

9h 38′. Aufträufeln einer 1%igen **Veronalnatriumlösung.**

9h 40′. Arterie blieb zwischen 5 und 6 Teilstrichen.

10h 00′. Auch nach wiederholtem Aufträufeln von 1%iger Veronalnatriumlösung trat keine Erweiterung über 5—6 Teilstriche auf. Auch ist die Kapillarströmung nicht kräftiger geworden. Abspülen.

10^h 01′. Aufträufelung von Adrenalin 1 : 10000.

10^h 10′. Auch nach der Adrenalinaufträufelung behielt die Arterie ihre Breite von etwa 5—6 Teilstrichen bei.

Daß nach Vorbehandlung mit 5% Veronalnatrium, auch ohne daß eine Gefäßerweiterung erfolgte, nach Aufbringung einer Lösung von Strychninum nitric. 1 : 1000 dieses deutlich schneller resorbiert wird, möge noch das folgende Protokoll veranschaulichen:

Versuch 6 (28. VI. 1920).

Steigerung der Strychninresorption nach 5% Veronalnatrium.

Von zwei Ranae temporariae, A und B, je 18 g schwer, wird bei Frosch A die eine Pfote mit Zellstoff umwickelt und derselbe um 6^h 00′ mit 1 ccm 5%iger Veronalnatriumlösung getränkt. Nach 7 Minuten Einwirkung auf die Pfote wird er um 6^h 07′ entfernt.

Die mit 5% Veronalnatrium vorbehandelte Pfote des Frosches A und die nicht vorbehandelte Pfote des Kontrollfrosches B werden nun mit einer gleichgroßen dünnen Zellstofflage umwickelt und diese darauf um 6^h 11′ mit je 1 ccm einer Lösung von Strychnin. nitric. 1 : 1000 gleichmäßig durchfeuchtet.

Schon nach 9 Minuten zeigt A deutliche Reflexsteigerung; bei B ist noch nichts Besonderes wahrzunehmen. Nach 11 Minuten streckt A beim Beklopfen des Froschbrettes jedesmal seine Beine tetanusartig. Nach 16 Minuten besteht bei A Tetanus, während auch jetzt noch B keinerlei Strychninwirkung zeigt.

Nach 18 Minuten bei A vollständiger Tetanus, B ohne jede Strychninwirkung. Auch nach 26 Minuten ist bei B noch keine Reflexsteigerung wahrzunehmen. Erst nach 28 Minuten tritt bei Frosch B schwache und erst nach 34 Minuten deutliche Reflexsteigerung auf, wie sie bei dem mit 5%iger Veronalnatriumlösung vorbehandelten Frosche A schon nach 9 Minuten beobachtet war.

III. Die Bedeutung der Alkalikomponente des Veronalnatriums für dessen resorptionssteigernde Wirkung.

Aus obigen Versuchen ergibt sich also, daß das Veronalnatrium, auch ohne daß es auf die Zirkulation einen wesentlichen Einfluß ausübt, imstande ist, die Adrenalin- und Strychninresorption, also, wie man wohl annehmen darf, überhaupt den Resorptionsvorgang als solchen zu steigern.

Nun ist das freie Veronal als solches überhaupt nur zu 0,6% in Wasser bei Zimmertemperatur löslich; deshalb waren auch alle unsere Versuche mit dem leichter löslichen Veronalnatrium angestellt worden. Da nun, wie wir oben gesehen haben, eine 1%ige Veronalnatriumlösung von der Froschschwimmhaut aus unwirksam ist, der Gehalt derselben an Veronal aber schon 0,9% beträgt, so ist es ohne

weiteres verständlich, warum bei Anwendung einer 0,6%igen, d. h. einer gesättigten, Lösung freien Veronals eine Wirkung nicht eintritt, und daß eine solche überhaupt nicht zu erwarten war, mithin aber auch für die Beeinflussung des Resorptionsvorganges die Veronalkomponente des Veronalnatriums zunächst nicht als wesentlicher Faktor in Frage kommen konnte. Dann aber konnte die die Resorptionssteigerung vor allem bedingende Komponente der Verbindung nur noch das Natrium sein. Traf diese Schlußfolgerung zu, so mußten sich analoge resorptionssteigernde Wirkungen aber auch durch andere Natriumverbindungen und auch z. B. durch einfache Natronlauge erzielen lassen.

Gleich der erste in diesem Sinne angestellte Versuch zeigte, daß dies in der Tat der Fall ist. Wurde eine $^1/_{20}$ Normalnatronlauge (= 0,2% NaOH) auf die Schwimmhaut gebracht, so konnte bereits nach 3 Minuten sogar auch eine starke Gefäßerweiterung mit entsprechend verstärktem Blutstrom, wie nach einer 10%igen Veronalnatriumlösung festgestellt werden, und eine darauf auf die Schwimmhaut gebrachte Adrenalinlösung erwies sich in gleicher Weise wie nach Veronalnatrium stark wirksam.

Da es sich hier bei der verhältnismäßig doch noch hohen Konzentration der Lauge um eine einfache Ätzwirkung unter Zerstörung der Epidermis und Erzeugung einer Wundfläche mit entzündlicher Veränderung der Gefäße handeln konnte, so wurden nun verdünntere Lösungen zur Anwendung gebracht, und diese führten, wie auch das folgende als Beispiel wiedergegebene Protokoll zeigt, zu dem Ergebnis, daß noch bei $^1/_{50}$ und $^1/_{60}$ Normalnatronlauge (= 0,08—0,07% NaOH) eine solche Kreislauf- und Resorptionssteigerung erfolgt. Bei einer Verdünnung der Natronlauge auf $^1/_{100}$ und $^1/_{200}$ normal (= 0,04 und 0,02% NaOH) war aber bei ersterer im Winter, bei letzterer auch im Sommer keine Wirkung mehr festzustellen. Und auch nach 10 Minuten langem Eintauchen einer Pfote in eine $^1/_{1000}$ Normalnatronlauge (= 0,004% NaOH) konnte selbst an Sommerfröschen keinerlei Einfluß auf die Zirkulation oder Resorption mehr nachgewiesen werden.

Versuch 7 (7. IV. 1919).

Adrenalin 1 : 10000 nach $^1/_{100}$ unwirksam und $^1/_{60}$ Normal-NaOH wirksam.
Rana temporaria, 39 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

5^h 30′. Rechte Pfote: Arterie 3 Teilstriche.

5^h 38′. Aufträufelung von $^1/_{100}$ Normalnatronlauge = 0,04% NaOH auf die Schwimmhaut.

5^h 42′. Etwa 40″ nach Aufträufelung der Lösung wurde Arterie ganz vorübergehend 4 Teilstriche breit. Doch sonst ist Arterie 3 Teilstriche breit, auch zur Zeit 3 Teilstriche.

5h 47′. Arterie 3 Teilstriche. Nochmals Aufträufeln von $^1/_{100}$ Natronlauge.

5h 49′. Nach ganz vorübergehender Erweiterung der Arterie auf 4 Teilstriche ist Arterie jetzt wieder 3 Teilstriche.

5h 52′. Arterie blieb 3 Teilstriche. Absaugen.

5h 53′. Arterie 3 Teilstriche.

5h 55′. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 10 000.

5h 57′. Arterie blieb 3 Teilstriche breit.

5h 59′. Arterie blieb 3 Teilstriche breit. Kapillarkreislauf unverändert. Auch keine sonstigen Veränderungen.

6h 02′. Adrenalin 1 : 10 000.

6h 06′. Arterie blieb auch nach der zweiten Adrenalinaufträufelung 3 Teilstriche breit.

6h 15′. Arterie 3 Teilstriche. Also Adrenalin unwirksam geblieben. Abspülen.

6h 25′. Linke Pfote. Arterie 5 Teilstriche breit.

6h 37′. Arterie 5 Teilstriche. Aufträufeln von $^1/_{60}$ Normal = 0,07 % NaOH-Lösung.

6h 42′. Arterie 8 Teilstriche. Kapillarkreislauf bedeutend lebhafter.

6h 43′. Arterie 6 Teilstriche. Lebhafter Kapillarkreislauf.

6h 45′. Nochmals Aufträufelung von $^1/_{60}$ NaOH.

6h 45′ 30″. Äußerst lebhafter Kapillarkreislauf wie nach Veronalnatrium.

6h 47′. Arterie 10 Teilstriche.

6h 53′. Arterie 8 Teilstriche.

6h 55′. Nachfeuchten mit $^1/_{60}$ NaOH.

6h 57′. Arterie 12. Lebhafter Kapillarkreislauf. Absaugen.

6h 58′. Arterie 12 Teilstriche. Lebhafter Kapillarkreislauf.

6h 59′. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 10 000. Schon nach 30″ kontrahiert sich Arterie.

7h 00′. Arterie ist so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr deutlich wahrnehmbar ist.

7h 03′. Arterie ist jetzt an der Beobachtungsstelle wieder 4—5 Teilstriche breit geworden. Im übrigen ist aber der Kreislauf in der mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut infolge Nachwirkung des Adrenalins an proximal gelegenen Gefäßteilen stellenweise fast ganz zum Stehen gekommen, während gleichzeitig in der andern Schwimmhaut derselben Pfote, wo vorher zwar $^1/_{60}$ NaOH, aber kein Adrenalin hingekommen war, ein äußerst lebhafter Kreislauf ist.

7h 11′. Der Unterschied zwischen den beiden Schwimmhäuten derselben Pfote ist ganz bedeutend. In der von Adrenalin freigebliebenen Schwimmhaut herrscht lebhafte Zirkulation. In der Adrenalinschwimmhaut dagegen steht der Kreislauf in großen Teilen völlig still und ist in den übrigen Teilen schwach.

Man könnte auch bei den letzterwähnten Versuchen trotz der Verdünnung der Natronlauge die Wirkung noch als Folge einer einfachen Ätzung auffassen, da es sich ja auch hier doch immerhin um eine Einwirkung freien kaustischen Alkalis handelt.

Deshalb wurde nun in weiteren Versuchen an Stelle des freien Alkalihydroxyd, kohlensaures Natron (Soda) = Na_2CO_3, welches ja auch im Blute normalerweise die Alkaleszenz bedingt, zur Anwendung gebracht. Bei diesen Versuchen erwies sich eine 8%ige Lösung von Natrium carb. cryst. (entsprechend einem Gehalt von 3% Na_2CO_3) als gleich wirksam wie die 10%ige Veronalnatriumlösung, sowohl hinsichtlich der auftretenden Verstärkung des Kreislaufs wie des Wirksamwerdens von Adrenalin.

Bei Anwendung einer Lösung von 3% Natr. carb. crystallis. entsprechend 1,1% Na_2CO_3 trat indessen keine deutliche Erweiterung der Gefäße mehr ein, wohl aber noch eine schwache Gefäßkontraktion bei folgender Anwendung einer 1 : 20000 verdünnten Adrenalinlösung.

Nach 1%iger Lösung von Natr. carb. crystallis. = 0,37% Na_2CO_3 trat an Sommerfröschen bei folgendem Aufbringen verdünnten Adrenalins gelegentlich noch Gefäßverengerung ein; an Winterfröschen fehlte jedoch diese Wirkung, wie denn auch an Sommerfröschen eine nach 0,1%iger Lösung von Natr. carb. crystallis. = 0,037 Na_2CO_3 aufgebrachte 1 : 20000 Adrenalinlösung unwirksam blieb.

Einige Protokolle mögen als Beleg für das Gesagte dienen.

Versuch 8 (19. II. 1920).

Adrenalin 1 : 20000 nach 1,1% und 3% Na_2CO_3 wirksam.
Rana temporaria, 36 g Gewicht, kurarisiert.

6^h 10′. In linker Schwimmhaut wird eine Arterie eingestellt, deren Weite 6 Teilstriche ist.

6^h 12′. Arterie 6 Teilstriche. Aufträufeln einer 1,1%igen Lösung Na_2CO_3 entsprechend 3% Natr. carb. cryst.

6^h 17′. Arterie 6—7 Teilstriche (vielleicht etwas besser gefüllt als vorher).

6^h 19′. Arterie 6—7 Teilstriche. Da bis jetzt nach der 1,1%igen Na_2CO_3-Lösung noch keine Arterienerweiterung aufgetreten ist, so wird nochmals von derselben Lösung aufgeträufelt.

6^h 21′. Arterie erweitert sich plötzlich auf 10 Teilstriche, wird danach aber sofort wieder 6—7 Teilstriche breit.

6^h 22′. Arterie 6—7 Teilstriche.

6^h 24′. Arterie blieb 6—7 Teilstriche. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

6^h 26′. Arterie 6 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 20000.

6^h 27′. Arterie hat sich bereits 1 Minute nach Adrenalinaufträufelung auf 3 Teilstriche kontrahiert und sieht ganz blaß aus. Kreislauf ist reduziert, aber nicht völlig zum Stehen gekommen.

6^h 28′. Arterie ist jetzt wieder 6 Teilstriche breit. Kreislauf noch reduziert.

6^h 31′. Arterie 6—7 Teilstriche, wieder ziemlich gut gefüllt.

Es wird jetzt eine Arterie in der rechten Schwimmhaut eingestellt.

6^h 39′ ist die Weite dieser Arterie 5—6 Teilstriche, sie ist nur mäßig gefüllt und daher blaß.

6^h 41′. Arterie 5—6 Teilstriche. Aufträufeln von 3%iger Na_2CO_3 Lösung entsprechend 8% Natr. carb. cryst.

6^h 45′. Arterie 6—7 Teilstriche.

6^h 48′. Arterie 7 Teilstriche, sehr lebhafter Kreislauf. Die Kapillaren sind stark mit Blut gefüllt, das mit großer Geschwindigkeit durch sie eilt. Der Kreislauf entspricht dem nach Veronalnatrium.

6^h 52′. Arterie 8 Teilstriche.

6^h 53′. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

6^h 57′. Arterie 6—7 Teilstriche.

6^h 59′. Arterie 6—7 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 20 000.

7^h 00′ 30″. Da die beobachtete Arterie etwas proximalwärts von der Beobachtungsstelle sich völlig kontrahiert hat, ist auch im Beobachtungsgebiet keine Blutströmung mehr vorhanden, aber man sieht, daß das Gefäßrohr noch unvollständig kontrahiert ist.

7^h 02′. Arterie ist infolge eingetretener allgemeiner Kontraktion nicht mehr deutlich zu sehen.

7^h 03′. Kreislauf in der ganzen Schwimmhaut steht völlig. Arterie ist nicht mehr wieder zu finden.

7^h 10′. Kreislauf steht noch völlig. Gleichzeitig in linker Pfote guter Kreislauf.

Aus diesem Versuche sieht man, daß 3% Na_2CO_3 sowohl im Sinne der Arterienerweiterung und Kreislaufverstärkung als auch im Sinne der stark gesteigerten Adrenalinresorption wirksam ist, während nach 1,1% Na_2CO_3 eine deutliche Erweiterung der Gefäße nicht mehr eintritt, eine gesteigerte Adrenalinresorption aber dadurch kenntlich wird, daß sich die Gefäße, wenn auch nicht maximal, so doch sehr stark für kurze Zeit verengern.

Versuch 9 (23. VI. 1920).

Adrenalin 1 : 20 000 nach 3% Na_2CO_3 wirksam.

Rana temporaria, 26 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

6^h 30′. Arterie 5—6 Teilstriche.

6^h 32′. Arterie 5—6 Teilstriche. Aufträufeln einer 3%igen Na_2CO_3-Lösung entsprechend 8% Natrium carbonic. cryst.

6^h 33′. Arterie 7—8 Teilstriche.

6^h 33′ 30″. Arterie 8 Teilstriche. Strömung in Arterie und Kapillaren sehr lebhaft.

6^h 34′. Arterie 10—11 Teilstriche. Ungeheuer starker Kreislauf in der ganzen beträufelten Schwimmhaut, in Arterien und Kapillaren.

6^h 40′. Arterie 10—11 Teilstriche. Kreislauf wie 6^h 34′.

6^h 42′. Gründliches Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

6^h 45′. Arterie 10 Teilstriche.

6^h 52′. Arterie 9—10 Teilstriche. Guter Kreislauf. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 20 000. Danach kontrahiert sich die Arterie. Schon 45″ nach Adrenalinaufträufelung hat sich Arterie so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr deutlich zu sehen ist.

6^h 54′. Der Kreislauf der ganzen mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut steht fast völlig. Die Arterie ist in ihrem ganzen proximalen Teil stark kontrahiert. Im peripheren Teil ist die Arterie, anscheinend wegen Abnahme der Muskulatur, nicht so hochgradig kontrahiert. Das Lumen ist aber auch hier ohne Blutströmung, da der Zufluß fehlt.

6^h 57′. Wie 6^h 54′.

7^h 03′. Auch jetzt steht der Kreislauf in der beträufelten Schwimmhaut noch völlig.

Versuch 10 (19. II. 1920).

Adrenalin 1 : 20 000 nach 0,37 % Na_2CO_3 unwirksam.
Rana temporaria, 42 g Gewicht, kurarisiert.

4^h 57′—5^h 04′. Arterie schwankt zwischen 8 und 9 Teilstrichen. Auf Kneifen der Rückenhaut kontrahiert sich die beobachtete Arterie auf 6 Teilstriche. Es ist also der Tonus der Gefäße erhalten.

5^h 06′. Aufträufeln einer 0,37 %igen Lösung von Na_2CO_3 (= 1 % Natr. carb. cryst.).

5^h 07′. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 08′. Arterie 9 Teilstriche.

5^h 09′. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 10′. Arterie 8—9 Teilstriche.

5^h 11′. Arterie schwankt noch immer (wie auch schon vor der Aufträufelung der Natriumkarbonatlösung) zwischen 8 und 9 Teilstrichen.

5^h 16′. Trotzdem 5^h 12′ nochmals 0,37 % Na_2CO_3 nachgeträufelt wurde, ist keine Arterienerweiterung aufgetreten. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

5^h 18′. Arterie 8 Teilstriche. Aufträufeln einer Lösung Suprarenin 1 : 20 000.

5^h 21′. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 22′. Arterie 8—9 Teilstriche. Kreislauf in der ganzen beträufelten Schwimmhaut sehr gut, wie zuvor.

5^h 24′. Nochmals Aufträufeln von Suprarenin 1 : 20 000.

5^h 27′. Arterie 8—9 Teilstriche.

5^h 28′. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 29′. Arterie 8—9 Teilstriche. Also auch noch nach 11 Minuten Einwirkung ist Suprarenin unwirksam geblieben.

Dieser Versuch zeigt, daß eine 0,37 %ige Na_2CO_3-Lösung sowohl hinsichtlich der Gefäßerweiterung als auch in bezug auf die nachfolgende Resorptionssteigerung von Adrenalin 1 : 20 000 im Winter unwirksam ist.

Versuch 11 (13. VII. 1920).

Adrenalin 1 : 20 000 nach 0,037 % Na_2CO_3 unwirksam und nach 5 % iger Veronalnatriumlösung wirksam.

Rana temporaria, 21 g Gewicht, kurarisiert, bewegungslos.

Rechte Pfote.

8^h 21′—8^h 25′. Arterie schwankt in einer Weite von 7—9 Teilstrichen.

8^h 26′. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 27′. Aufträufeln von 0,037 % iger Na_2CO_3-Lösung (= 0,1 % Natr. carb. cryst.).

8^h 32′. Arterie blieb 8—9 Teilstriche. Nochmals Aufträufeln der Na_2CO_3-Lösung.

8^h 35′. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 37′. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

8^h 39′. Arterie 8 Teilstriche. Aufträufeln von reichlich Suprarenin 1 : 20 000.

8^h 41′. Arterie 7—8 Teilstriche. Blutströmung so gut wie zuvor.

8^h 43′. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 44′. Arterie 8 Teilstriche. Nochmals Pfote mit Suprarenin 1 : 20 000 überschwemmt.

8^h 46′. Arterie 7 Teilstriche.

8^h 47′. Arterie 7—8 Teilstriche. In beiden mit Adrenalin beträufelten Schwimmhäuten überall guter Kreislauf.

8^h 49′. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 52′. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 53′. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

Es wird jetzt zur Kontrolle eine Arterie in der linken Pfote eingestellt.

9^h 17′ ist diese Arterie 7—8 Teilstriche breit.

9^h 21′. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln einer 5 % igen Veronalnatriumlösung.

9^h 23′. Arterie 7—8 Teilstriche.

9^h 24′. Arterie blieb 7—8 Teilstriche, nachdem sie kurz vorher einmal ganz vorübergehend 6—7 Teilstriche war.

9^h 26′. Arterie 7—8 Teilstriche. Nochmals 5 % ige Veronalnatriumlösung aufgeträufelt.

9^h 28′. Arterie 7—8 Teilstriche.

9^h 31′. Arterie 7 Teilstriche. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

9^h 33′. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln von Suprarenin 1 : 20 000. Danach beginnt die Arterie sich sofort zu kontrahieren. Bereits nach 45″ hat sie sich so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr zu erkennen ist.

9^h 35′. Der Kreislauf in der Schwimmhaut ist fast völlig zum Stehen gekommen.

9^h 37′. Kreislauf beginnt wieder etwas sich zu erholen.

9^h 38′. Arterie 4—5 Teilstriche breit, aber noch ganz blaß.

9^h 40′. Arterie 7 Teilstriche.

9^h 44′. Arterie 7—8 Teilstriche.

Aus diesem Versuch ersieht man, daß Suprarenin 1 : 20000 nach 0,037 % Na_2CO_3 ohne Wirkung ist, während es im Anschluß an 5%ige Veronalnatriumlösung als Gegenprobe an der anderen Pfote gegeben zu maximaler Arterienkontraktion mit Aufhören des Kreislaufes führt.

Daß ebenso wie die Resorption des Adrenalins auch die des Strychnins durch verdünnte Natronlauge und entsprechend konzentrierte Lösungen von Natriumkarbonat gesteigert wird, konnte in weiteren Versuchen festgestellt werden, und möge das folgende Protokoll als Beispiel hierfür wiedergegeben sein.

Versuch 12 (22. VII. 1919).

Steigerung der Strychninresorption durch Natriumkarbonat.
Zwei Ranae temporariae A und B, zu je 20 g Gewicht.

Beim Frosch A wird die eine Pfote mit Zellstoff umwickelt und dieser mit 8%iger Natronkarbonatlösung getränkt. Nach 10 Minuten wird der Zellstoff entfernt und die Pfote mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült. Danach wird die mit Natronkarbonat vorbehandelte Pfote des Frosches A und eine unvorbehandelte Pfote des Frosches B mit einer gleichgroßen dünnen Zellstofflage umwickelt und mit je 1 ccm einer Lösung von Strychnin. nitric. 1 : 1000 gleichmäßig durchtränkt.

Schon nach 4 Minuten ist bei A deutliche Reflexsteigerung, nach 5 Minuten sehr starke Reflexsteigerung, fast Tetanus vorhanden. Nach 7 Minuten tritt typischer Tetanus auf. Die Arme sind in Beugestellung dauernd kontrahiert.

Nach 19 Minuten machen sich bei A schon zentrale Lähmungserscheinungen bemerkbar.

Bei dem nicht vorbehandelten Frosch B ist auch jetzt nach 19 Minuten noch keinerlei Andeutung einer Strychninwirkung festzustellen.

Es wird nun nach 19 Minuten bei A und B der mit der Strychninlösung getränkte Zellstoff von den Pfoten entfernt und die betreffenden Pfoten mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült.

Erst nach 23 Minuten beginnt sich die erste geringe Reflexsteigerung bei B zu zeigen. Nach 31 Minuten wird diese Reflexsteigerung deutlicher, aber sie ist noch nicht so stark, wie sie bei A schon nach 5 Minuten war. Nach 39 Minuten endlich stellt sich starke Reflexsteigerung ein, an die sich dann bald Tetanusanfälle anschließen, wie sie bei A nach 7 Minuten auftraten.

Wie man sieht, ist also durch 8% Natronkarbonat die Resorption des Strychnins etwa um das 5fache beschleunigt.

Auf Grund der bisherigen Versuchsergebnisse mußte bei den angewandten Verbindungen die Natriumkomponente als der die Resorption fördernde Faktor angesehen werden. Es fragte sich nun aber, ob nicht auch anderen Alkalien, wie Kalium und Ammoniak, die

gleiche Wirkung zukommt, da in diesem Falle es einfach der basische Charakter der Verbindungen war, welcher die eigenartige Wirkung bedingte. Um dies zu entscheiden, wurden deshalb zunächst noch einige Versuche mit entsprechend verdünntem Kaliumhydroxyd und Ammoniaklösungen in ganz gleicher Weise wie die im vorigen beschriebenen angestellt. Dieselben ergaben, daß auch diese Verbindungen den Natriumverbindungen durchaus gleichartig wirkten, sowohl in bezug auf die Gefäßerweiterung, wie hinsichtlich der Resorptionssteigerung und kann deshalb wohl von einer Wiedergabe von Versuchsprotokollen abgesehen werden.

So blieb denn keine andere Erklärung übrig, als daß es die in den alkalischen Lösungen aller dieser Verbindungen durch Dissoziation freiwerdenden Hydroxyl-(OH-)Ionen vor allem sind, welche die Durchlässigkeit der Haut steigern und auch an der Gefäßerweiterung beteiligt sind.

Auch bei der Veronalnatriumlösung war aber zur Bildung solcher freier Hydroxylionen offenbar Gelegenheit geboten, indem unter Hydrolyse die dissoziierenden Natriumionen freie Hydroxylionen entstehen ließen, worauf denn auch die alkalische Reaktion dieser Lösungen zurückzuführen war.

IV. Das Verhältnis der Hydroxylionenkonzentration zur resorptionssteigernden und gefäßerweiternden Wirkung des Veronalnatriums, Natriumhydroxyds und Natriumkarbonats und der Anteil der Veronalkomponente an dieser Wirkung.

Beruhte nun, wie nach den obigen Versuchsergebnissen, angenommen werden mußte, die resorptionssteigernde und gefäßerweiternde Wirkung bei unseren verschiedenen Verbindungen lediglich auf dem Wirksamwerden der in ihren Lösungen vorhandenen freien Hydroxylionen, so mußte die Stärke der Wirkung der einzelnen Lösungen ihrer Hydroxylionenkonzentration entsprechen.

Es läßt sich nun bekanntlich die Konzentration der Hydroxylionen in einer Lösung außer mit der Gaskette auf verhältnismäßig einfache Weise mit Hilfe der Farbreaktionen der Salmschen[1]) Indikatorenskala, wenn auch freilich nur in recht groben Zügen bestimmen. Da uns die Apparate zur Ausführung der erstgenannten Methode fehlten, wurde wenigstens mit Hilfe dieser Farbreaktionen festzustellen versucht, ob und inwieweit die Hydroxylionenkonzentration mit der

1) Salm, Zeitschrift für physikalische Chemie Bd. 57, S. 471.

Stärke der durch die verschiedenen Lösungen bewirkten Gefäßerweiterung und Resorptionssteigerung übereinstimmt.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt. Die Hydroxylionenkonzentration ist dabei dargestellt durch Angabe der im Liter enthaltenen Menge freier Hydroxylionen in Milligramm, wie sie sich aus der in der Salmschen Tabelle angegebenen H-Ionenkonzentration durch Rechnung nach der Formel $H \times OH = 0{,}64 \times 10^{-14}$ ermitteln läßt, wobei die einzelnen Stufen allerdings in Potenzen 10, 100, 1000 mg steigen.

Die als Indikator im Einzelfalle benutzten Farbstoffe und die mit ihnen erhaltenen Färbungen finden sich in den Erläuterungen zur Tabelle angegeben. Hinter den entsprechenden Farbreaktionen sind dabei die H-Ionenwerte der Salmschen Skala angegeben.

Tabelle

des Gehalts an freien Hydroxylionen in Milligramm pro 1 Liter der Lösungen von:

	Veronalnatriumlösung		Natriumkarbonatlösung berechnet auf wasserfreies Na_2CO_3		Natriumhydroxydlösung	
	%-Gehalt der Lösung	mg OH-Ionen pro Liter	%-Gehalt der Lösung	mg OH-Ionen pro Liter	%-Gehalt der Lösung	mg OH-Ionen pro Liter
Unwirksam auf Kreislauf und Resorption	1	um 0,1 mg (R 1)	0,037	um 10 mg (R 5)	0,004	etwa 16 mg (R 9) A
			0,37 1)	etwas weniger als 100 mg (R 6)	0,02	etwa 80 mg (R 10) A
					0,04 2)	etwa 160 mg (R 11) A
Wirksam auf Resorption, keine Kreislaufsteigerung	5	um 1 mg (R 2)	1	etwa 100 mg (R 7) A	—	—
Steigerung von Resorption und Kreislauf	10	zwischen 1 und 10 mg (R 3)	3	über 100 mg, nicht über 300 mg (R 8)	0,07	etwa 260 mg (R 12) A
	17	um 10 mg (R 4)			0,2	etwa 770 mg (R 13) A

1) Im Sommer trat nach 0,37% Na_2CO_3 aber noch Adrenalinresorption auf.
2) Wurde nur an Winterfröschen untersucht.

Zur Erläuterung der Tabelle.

Die in obiger Tabelle eingesetzten Ionenwerte wurden entsprechend den eingeführten Buchstaben R 1 usw. auf Grund der nachfolgenden Farbenreaktionen nach der Salmschen Skala bestimmt. Wo sich in der Tabelle neben dem R ein A befindet, ist der betreffende Wert nach Abegg, Handbuch der anorganischen Chemie, teilweise mittels Interpolation, soweit möglich, direkt berechnet.

R 1: Färbt Phenolphtalein rosa, Tinctura Alkannae rotviolett, entspricht etwa 0,1 mg OH im Liter ($H = 10^{-9}$).

R 2: Färbt Phenolphtalein rot, Naphtholbenzoin grün, Tinctura Alkannae violett, entspricht etwa 1 mg OH im Liter ($H = 10^{-10}$).

R 3: Färbt Naphtholbenzoin grün-grünblau, Tinctura Alkannae violett-blau, liegt zwischen 1 — 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-10} — 10^{-11}$).

R 4: Färbt Naphtholbenzoin grünblau, Tinctura Alkannae blau (jedoch schwächer als bei 0,037 % Na_2CO_3), Tropäolin grüngelb, entspricht etwa 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-11}$).

R 5: Färbt Tinctura Alkannae blau, alizarinsulfosaures Natrium lila, entspricht etwa 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-11}$).

R 6: Färbt alizarinsulfosaures Natrium lila-violett, mehr violett, entspricht also einem OH-Gehalt im Liter, der etwas unter 100 mg liegt (H = zwischen 10^{-11} und 10^{-12}, näher bei 10^{-12}).

R 7: Färbt Tropäolin orange, entspricht etwa 100 mg OH im Liter ($H = 10^{-12}$).

R 8: Läßt Trinitrobenzol farblos. Färbt Tropäolin orange, aber deutlich stärker als R 7 und etwas schwächer als R 12, entspricht also einem OH-Gehalt im Liter, der höher als 100 mg und nicht höher als 300 mg liegt.

R 9: Färbt alizarinsulfosaures Natrium lila, Naphtholbenzoin grünblau, entspricht etwa um 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-11}$).

R 10: Färbt alizarinsulfosaures Natrium violett, Tropäolin orange, aber etwas schwächer als R 7, entspricht etwas unter 100 mg OH im Liter.

R 11: Färbt Tropäolin orange, aber stärker als R 7, entspricht etwas über 100 mg OH im Liter.

R 12: Färbt Tropäolin orange, aber stärker als R 11. Der OH-Gehalt muß also über 100 und unter 500 mg liegen.

R 13: Färbt Tropäolin schwach rot-orange, der OH-Gehalt muß also über 500 und unter 1000 mg liegen.

Aus der vorstehenden Tabelle ersieht man zunächst, daß in der Tat auch in den Veronalnatriumlösungen freie Hydroxylionen vorhanden sind; ihre Konzentration ist in den wirksamen Veronalnatriumlösungen aber im Vergleich zu der OH-Konzentration der auf ihre Wirksamkeit geprüften anorganischen Alkalilösungen eine ganz erheblich geringere und liegt bei den stärkst wirksamen Veronalnatriumlösungen von 10—17 % erst zwischen 5 und 10 mg im Liter, während anorganische Lösungen von Natriumkarbonat und Natriumhydroxyd

bei einem Gehalt an freien Hydroxylionen von 40—80 mg im Liter im Winter völlig unwirksam waren, und eine ausgesprochene Steigerung von Resorption und Zirkulation erst bei einer OH-Konzentration von über 100 mg im Liter eintrat. Es beweist dies, daß die Dissoziation und dementsprechend auch die OH-Ionenkonzentration in den Veronalnatriumlösungen im Verhältnis zu ihrer Wirksamkeit gegenüber den anorganischen Natriumverbindungen eine auffallend geringere ist.

Daraus muß man aber doch wohl schließen, daß bei den Veronalnatriumlösungen neben den Hydroxylionen doch auch der Veronalkomponente als solcher ein wesentlicher Anteil an der die Permeabilität der Epidermis steigernden, wie an der die Gefäße erweiternden Wirkung zukommt.

V. Ursache der Durchlässigkeitsänderung der Haut und der Gefäßerweiterung durch Hydroxylionen und Veronal.

Fragen wir nun zunächst, wie kann man sich den Vorgang, durch welchen die Hydroxylionen hier die gesteigerte Durchlässigkeit der Froschschwimmhaut bewirken, vorstellen, so müssen vor allem die anatomischen Verhältnisse berücksichtigt werden.

Von der menschlichen Haut wissen wir, daß sie für Wasser und wässerige Lösungen völlig undurchlässig ist. Die Ursache liegt hier offenbar in dem Aufbau der obersten Epidermisschichten, dem sogenannten Stratum cornuum. Dieses ist osmotischen und Quellungsvorgängen nur ganz oberflächlich zugänglich, da es aus mehrschichtigen, von lipoiden Substanzen durchtränkten Zellagen besteht. Diese Lipoide entstammen der dem Stratum Malpighi unmittelbar aufliegenden Zellschicht des Stratum granulosum. Gerade diese lipoiddurchtränkten Schichten sind es offenbar, welche dem Wasser das Eindringen unmöglich machen, während sie Fette, fettlösliche, sowie flüchtige Stoffe eindringen und so auch von der menschlichen Haut zur Resorption gelangen lassen.

1. Aufbau der Froschschwimmhaut.

Demgegenüber besteht die Froschepidermis nach den eingehenden Untersuchungen Gaupps[1]) meist nur aus 5—7, an der Schwimmhaut aber stets nur aus 5 Schichten von Epithelzellen, von denen bloß die oberste Lage das Stratum cornuum darstellt, während die

1) Gaupp, Anatomie des Frosches 1904, III. Abteilung.

übrigen Schichten das Stratum germinativum, die Keimschicht für die erstere Lage bilden.

Die Zellen dieser letztgenannten Schichten sind aber durch kleine Fortsätze so miteinander verbunden, daß zwischen ihnen interzellulare Lücken liegen. Das Stratum cornuum dahingegen besteht hier nur aus einer einfachen Lage glatter, dünner, hellaussehender Zellen, die, in Verhornung übergehend, sich lückenlos aneinanderschließen. Diese sog. Hornschicht ist aber noch von einer ganz dünnen, offenbar lipoiden Kutikula überzogen. Entsprechend diesem ihrem Aufbau wird also die Haut des Frosches hinsichtlich ihrer resorptiven Aufnahmefähigkeit sich im allgemeinen mehr unseren Schleimhäuten annähernd verhalten, wennschon die Hornschicht verbunden mit der Kutikula ein Resorptionshindernis darstellt. Die unter ihr liegenden Schichten des Stratum germinativum dahingegen mit ihren Spalträumen werden für die Resorption natürlich kein Hindernis mehr bilden. Es ist nun aber klar, daß, sobald die eine dünne Kornuumschicht auch nur eine geringe Lockerung oder Änderung ihres osmotischen Aufbaus erfährt, damit der Übertritt von Wasser oder wasserlöslichen Molekülen in die tieferen Gewebe sogleich wesentlich erleichtert werden kann.

Hängt nun von der Beschaffenheit dieser äußeren Zellschicht die Undurchlässigkeit der Haut ab, so ist es nicht zu verwundern, daß ganz normale Tiere schon Schwankungen ihrer Hautdurchlässigkeit zeigen, wie sie schon Nick[1]) und später uns zu Beginn unserer Versuche in sehr störender Weise sich bemerkbar machten, bis wir sie als Folge der Häutung der Tiere erkannten und dann berücksichtigen konnten.

Bekanntlich wird bei der Häutung das einschichtige Stratum cornuum abgeworfen, und es tritt an seine Stelle dann die schon vorbereitete, aber offenbar noch unvollkommen verhornte Ersatzschicht. Sind die Tiere im Freien, so geschieht diese Häutung in bestimmten Perioden, und dabei werden große Teile der obersten Zellage in zusammenhängenden Fetzen abgestoßen. So wird es begreiflich, daß vor allem Sommer- und Winterfrösche sich bei derartigen Resorptionsversuchen verschieden verhalten. Im Sommer, wo die Tiere sich weniger im Wasser aufhalten, die Haut leichter eintrocknet und die oberste Zellage des Stratum cornuum öfter und umfänglicher abgestoßen wird, ist die Resorption erleichtert. Waren für gewöhnlich die Suprareninlösungen erst 1 : 1000 an normalen Tieren wirksam,

---

1) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 54.

so fanden wir die Resorption im Sommer gelegentlich derart gesteigert, daß noch Verdünnungen 1:10000 wirksam waren. Im Winter erfolgt an den im Freien lebenden Fröschen die Häutung wohl überhaupt nicht, in Gefangenschaft, nach Gaupps Angabe, nur in geringem Umfang, unregelmäßig und stellenweise, so daß hier bei der festeren Beschaffenheit der Membran die Resorptionsfähigkeit eine geringe ist und dementsprechend schon Suprarenin 1:3000 nicht mehr wirksam ist[1]).

2. Die Durchlässigkeitssteigerung der Haut durch Veronalnatrium, eine durch spezifische Beeinflussung der Hydroxylionen und des Veronalmoleküls auf die Gewebe erzeugte reversible Wirkung.

Bei diesen Verhältnissen des Aufbaus der Froschhaut lag es sehr nahe, den Vorgang der Resorptionssteigerung doch einfach als Folge einer ätzenden Zerstörung der obersten lipoidhaltigen Epithelschicht durch die Hydroxylionen aufzufassen. In diesem Falle war, da die zerstörte schützende Zellschicht doch kaum in kurzer Zeit vollkommen wieder ersetzt werden konnte, zu erwarten daß die gesteigerte Durchlässigkeit längere Zeit anhalten werde. Es war deshalb nun von Interesse, festzustellen, wie lange die durch die wirksamen Veronalnatrium- und Alkalilösungen erzeugte gesteigerte Durchlässigkeit andauert. Die in dieser Richtung angestellten Versuche ergaben aber, wie die beiden folgenden Protokolle veranschaulichen mögen, daß die gesteigerte Aufnahmefähigkeit schon nach recht kurzer Zeit wieder verschwindet, mithin die durch die Hydroxylionen bewirkte Veränderung einen reversiblen Charakter hat und somit eine spezifische Wirkung darstellt.

Versuch 13 (7. XI. 1919).

Adrenalin 1:20000. Sofort nach Abspülen von 8% Natronkarbonat wirksam und 1 Stunde später unwirksam.

Rana temporaria, 47 g Gewicht, kurarisiert, bewegungslos.

5^h 14′. Rechte Pfote. Arterie 6—7 Teilstriche.

5^h 17′. Arterie 6—7 Teilstriche. Aufträufeln einer 8%igen Natronkarbonatlösung.

5^h 18′. Arterie 10 Teilstriche. Überall in der Schwimmhaut ganz gewaltiger Kreislauf.

5^h 23′. Arterie 11 Teilstriche.

5^h 27′. Arterie 11 Teilstriche. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

1) Versuche durch Wasserentziehung und Erwärmung die Durchlässigkeit der Haut von Winterfröschen zu beeinflussen, führten zu ungleichen Ergebnissen, offenbar wegen gleichzeitiger Zirkulationsstörungen.

5^h 28′. Arterie 10 Teilstriche.
5^h 34′. Arterie 11 Teilstriche.
5^h 42′. Arterie 10—11 Teilstriche.
5^h 51′. Arterie 8 Teilstriche.
5^h 55′. Arterie 7 Teilstriche.
6^h 05′. Arterie 7 Teilstriche.
6^h 10′. Arterie schwankt zwischen 7 und 8 Teilstrichen.
6^h 17′. Arterie 6—7 Teilstriche.
6^h 25′. Arterie 6—7 Teilstriche. Einmal vorübergehende Kontraktion auf 5 Teilstriche.
6^h 27′. Arterie 7 Teilstriche.
6^h 29′. Arterie 8 Teilstriche.
6^h 31′. Arterie 6—7 Teilstriche.
6^h 32′. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1:20000.
6^h 36′. Arterie 6—7 Teilstriche (einmal vorübergehende Kontraktion auf 5 Teilstriche wie ja auch 6^h 25′).
6^h 37′. Arterie 8 Teilstriche.
6^h 40′. In der ganzen Schwimmhaut guter Kreislauf.
6^h 42′. Arterie 7 Teilstriche.
6^h 43′. Da jetzt nach 11 Minuten noch keine Wirkung von Adrenalin aufgetreten ist, wird die Pfote abgespült.
6^h 50′. Es wird jetzt auf die linke Pfote 8% Natronkarbonat aufgeträufelt.
7^h 02′. Eine Arterie, welche eingestellt ist, hat jetzt eine Breite von 11 Teilstrichen. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
7^h 03′. Arterie 11 Teilstriche. Guter Kreislauf.
7^h 04′. Aufträufeln von Adrenalin 1:20000.
7^h 05′. Arterie 8 Teilstriche. Der Strom in ihr geht aber nur noch stoßweise.
7^h 05′ 30″. Arterienstrom teilweise rückläufig.
7^h 06′. Arterienstrom steht fast völlig. Arterie nur noch 5 Teilstriche.
7^h 07′. Arterie hat sich so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr deutlich zu erkennen ist. Der Kreislauf in der Schwimmhaut steht völlig.
7^h 08′. Schwimmhaut ist wie erstorben.
7^h 11′. Kreislauf steht noch völlig außer ganz geringer venöser Strömung. Gleichzeitig in der anderen Schwimmhaut derselben Pfote, wo kein Adrenalin hingekommen war, guter Kreislauf. Auch schon makroskopisch ist dieser Unterschied ganz deutlich sichtbar. Die Adrenalinschwimmhaut ist ganz hell, die nebenanliegende, mit Adrenalin nicht beträufelte Schwimmhaut dunkel infolge der Füllung mit strömendem Blut.
7^h 15′ wie 7^h 11′.
7^h 21′. Der Kreislauf der mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut beginnt wieder etwas zu erwachen.

Aus diesem Versuch ist deutlich ersichtlich, daß schon etwa 1 Stunde nach Abspülen des Natronkarbonats die permeabilitätssteigernde Wirkung desselben verschwunden ist, während bei der anderen, zur Kontrolle benutzten Pfote gleich im Anschluß an Natrium-

karbonat gegebenes, verdünntes Adrenalin stark wirksam ist. Bei einem anderen in gleicher Weise angestellten Versuche war dagegen nach $^3/_4$ Stunden noch eine geringe Resorptionssteigerung vorhanden.

Versuch 14 (17. V. 1920).

Adrenalin 1 : 20000. $^1/_2$ Stunde nach Abspülen der $10\,^0/_0$igen Veronalnatriumlösung unwirksam.

Rana temporaria, 30 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

10^h 50′. Arterie 4, zuweilen 3—4 Teilstriche.
10^h 52′. Arterie wie 10^h 50′. Aufträufeln von $10\,^0/_0$iger Veronalnatriumlösung.
10^h 54′. Arterie 6 Teilstriche.
10^h 58′. Arterie 6 Teilstriche, sehr gut gefüllt, lebhafte Strömung.
11^h 00′. Arterie 5 Teilstriche.
11^h 02′. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
11^h 15′. Arterie 4 – 5 Teilstriche.
11^h 32′. Arterie 4—5 Teilstriche. Adrenalin 1 : 20000 aufgeträufelt.
11^h 36′. Arterie blieb 4—5 Teilstriche. In der ganzen mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut guter Kreislauf und keine Spur von Kreislaufstillstand.
11^h 38′ wie 11^h 36′. Nochmals Adrenalin 1 : 20000 aufgeträufelt.
11^h 42′. Arterie 4—5 Teilstriche. Kreislauf durch Adrenalin nicht verändert.

Aus diesem Versuche ersicht man, daß schon $^1/_2$ Stunde nach Abspülen einer $10\,^0/_0$igen Veronalnatriumlösung die permeabilitätssteigernde Wirkung desselben für Adrenalin 1 : 20000 vorüber ist. In anderen Versuchen war dies sogar schon nach $^1/_4$ Stunde der Fall.

Es entsteht nun die Frage, wie soll man diese als reversibler Vorgang erscheinende, eine spezifische Beeinflussung der Haut darstellende Wirkung der Hydroxylionen auffassen?

Nach den in neuerer Zeit gewonnenen, auf die Lebensvorgänge übertragenen physikalisch-chemischen Vorstellungen[1]) sind die kolloidalen Eiweißmoleküle des lebenden Protoplasmas der Zellen durch die Gegenwart negativ geladener Ionen in den als schwach alkalisch zu betrachtenden Körperlösungen selbst negativ geladen und werden durch diese Ladung unter gegenseitiger Abstoßung ihrer Moleküle in einem bestimmten Dispersionszustand erhalten, von welchem ihre Quellungs- und chemische Reaktionsfähigkeit, diese beiden für alle Lebensvorgänge so wichtigen Faktoren, offenbar wesentlich mit abhängen. Steigerung der Zahl der das Protoplasma in seiner Ladung

1) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften.

verstärkenden negativ geladenen Ionen wird die Dispersion der Eiweißmoleküle unter Auflockerung größerer Komplexe in zahlreichere kleinere erhöhen und die Protoplasmamasse damit quellungsfähiger und für chemische Reaktionen zugänglicher machen.

Herabsetzung der Zahl der negativen Ionen durch Entladung derselben mittels positiver Ionen setzt den Dispersionsgrad der Kolloidmoleküle des Protoplasmas herab, indem sie sich nun zu größeren Molekülkomplexen vereinigen (kondensieren), womit ihre Fähigkeit, Quellungswasser zwischen ihre Teile aufzunehmen, zurückgeht und ihre chemische Reaktionsfähigkeit vermindert wird, da die leicht angreifbaren Gruppen, z. B. aliphatische Seitenketten, beim Zusammenschluß der Kolloidmoleküle unzugänglicher werden für Oxydationsvorgänge und andere chemische Reaktionen. Dies dürfte aber nicht bloß für die Eiweißkörper des Zellprotoplasmas, sondern entsprechend auch für die Lipoidkolloide der Membranen in lebenden Geweben gelten, wie denn ja auch die günstigen Dispersionsbedingungen für Lipoide, z. B. bei Verseifung und Emulsionierung an alkalische Reaktion der Lösungen gebunden sind.

Wenn wir in unseren Versuchen solche negativ geladenen Hydroxylionen in einer Lösung auf die Froschepidermis einwirken lassen, so werden diese, sowohl die Lipoide der Kutikula, als auch die Zellmembranen der in ihr eingebetteten Zellen und das noch nicht völlig verhornte Zellprotoplasma dekondensieren, d. h. die Molekülkomplexe dieser Kolloide stärker dispergieren und so die aus ihnen gebildete Zellmembran lockern und quellungsfähiger, damit aber auch leichter durchgängig für Wasser und wasserlösliche Substanzen machen. Dieser Zustand wird so lange anhalten, als die hierzu nötige Zahl negativ geladener Hydroxylionen vorhanden ist. Nach Verschwinden derselben werden die Kolloide aber, in ihren ursprünglichen Dispersionszustand zurückkehrend, wieder die Membran impermeabel werden lassen.

Wenn es sich nun aber in der Tat in unseren Versuchen nicht um eine wirkliche Zerstörung der in Frage kommenden Membranen durch Ätzung, sondern nur um eine vorübergehende Änderung des Dispersionszustandes ihrer Lipoidschicht, bzw. kolloiden Zellbestandteile handelt, so wird es sich auf diese Weise erklären lassen, daß in unseren Versuchen der fragliche Vorgang schon nach verhältnismäßig so kurzer Zeit reversibel werden kann und bei 10%iger Veronalnatriumlösung schon $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach Abspülen derselben die permeabilitätssteigernde Wirkung wieder verschwunden und selbst bei der stärker alkalischen 3%igen Na_2CO_3-Lösung (entsprechend

einer 8%igen Lösung aus krystallisierter wasserhaltiger Soda) schon nach 1 Stunde eine gesteigerte Durchlässigkeit nicht mehr vorhanden ist.

Eine solche Deutung des Einflusses der Hydroxylionen bei der durch sie bewirkten gesteigerten Permeabilität der Haut und dem damit verbundenen gesteigerten Wirksamwerden anderer gleichzeitig auf die Haut gebrachter Substanzen würde aber auch im besten Einklang stehen mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Korentschewski[1]), über die Einwirkung von Alkalien auf Protozoen (Paramäzien), die er selbst wie folgt, zusammenfaßt: »Die Wirkung der Alkalien in sehr verdünnten Lösungen besteht also, wenn man sich so ausdrücken kann, im Durchspülen des Protoplasmas mit Wasser, wobei dessen Lebensfähigkeit durch solche Lösungen, wie es scheint, nicht leidet. Es kommt mehr Wasser ins Protoplasma von außen, und ebensoviel Flüssigkeit wird mittels der pulsierenden Vakuolen nach außen hin ausgeführt.«

Aus der obigen tabellarischen Zusammenstellung der Wirkung der verschiedenen untersuchten Lösungen (S. 349) ging klar hervor, daß bei den Veronalnatriumlösungen die permeabilitätssteigernde und gefäßerweiternde Wirkung weit stärker ist als ihrer Hydroxylionenkonzentration, verglichen mit der der anorganischen Alkalilösungen und deren Wirksamkeit entspricht, so daß der Veronalkomponente als solcher gleichfalls ein die Durchlässigkeit der Membranen steigernder und die Gefäße erweiternder selbständiger Einfluß offenbar doch zukommt.

Ähnliche Verhältnisse hat J. Loeb[2]) bei Muskelquellung unter Säureeinfluß und Fühner und Neubauer[3]) bei der Hämolyse bereits beobachtet. Letztere haben darauf hingewiesen, daß hier die organischen Säuren gegenüber der Salzsäure, wenn man ihre hämolytische Wirkung und die durch Dissoziation freiwerdenden H-Ionen vergleicht, trotz geringerer H-Ionenkonzentration ihrer Lösung doch eine stärkere, offenbar dem organischen Säureradikal zukommende Wirkung entfalten. Diese Eigenart der Wirkung organischer Ionenkomplexe wird von Overton[4]) aber mit der Lipoidlöslichkeit der undissoziierten Moleküle in Beziehung gebracht, indem durch dieselbe ein leichteres Eindringen der Moleküle in und durch die Zellmembranen und ein

---

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1903, Bd. 49, S. 13.

2) J. Loeb, Pflügers Archiv 1898, Bd. 69, S. 1.

3) Fühner und Neubauer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1907, Bd. 56 S. 333.

4) Overton, Pflügers Arch. 1902, Bd. 92, S. 115.

Entfalten ihrer spezifischen Wirkung auf das lebende Protoplasma der Zellen ermöglicht wird.

Nun ist aber die organische Komponente des Veronalnatriums in der Tat ein Säureradikalion, das entsprechend seiner Löslichkeit in Lipoiden in die hier in Frage kommende Lipoidmembran der äußeren Haut sehr wohl einzudringen und die Zusammensetzung der Membran und damit ihre osmotische Permeabilität zu verändern geeignet erscheint. Durch seine Affinität zu den Natriumionen wird es aber auch noch diesen und den von ihnen unter Hydrolyse dissoziierenden Hydroxylionen den Weg in und durch die Membran unter Umständen bahnen können, so daß diese ihre die Kolloide dispergierende, die Membranen weiter auflockernde Wirkung damit noch besser auszuüben Gelegenheit finden.

Daß auch neutrale, undissoziierbare organische Moleküle, welche mit Lipoiden sich zu verbinden vermögen, den Aufbau der aus solchen gebildeten Gewebsteile eingreifend verändern können, lehrt die Hämolyse, wie man sie nach Einwirkung von Saponinkörpern auf Blut auftreten sieht. Auch hier nimmt man an[1]), daß es die Lockerung des Lipoidgerüstes der Blutkörperchen ist, durch welche die Saponinkörper zum Zerfall dieser Gebilde führen. So mußte es denn von Interesse sein, zu sehen, ob das Saponin eine solche lockernde Wirkung auch auf die Lipoidmembran der Froschhaut auszuüben vermag, was dann ja gleichfalls eine Veränderung ihrer Durchlässigkeit bewirken mußte. Es wurden deshalb noch einige weitere Versuche in dieser Richtung angestellt, von denen einer im Protokoll wiedergegeben sein möge.

Versuch 15 (20. XI. 1919).

Adrenalin 1 : 20000. Nach 0,8 % Saponin wirksam.
Rana temporaria, 36 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

7^h 25′. Arterienweite 8 Teilstriche (in zweiter rechter Schwimmhaut).
7^h 28′. Arterie 9 Teilstriche.
7^h 30′. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 20000.
7^h 34′. Arterie 9 Teilstriche, zuweilen Schwankung auf 8.
7^h 36′. Arterie 10 Teilstriche. Überall in beträufelter Schwimmhaut sehr lebhafter Kreislauf.
7^h 38′. Arterie 9 Teilstriche.
7^h 41′. Arterie 9—10 Teilstriche; sehr lebhafter Kreislauf.
7^h 42′. Nachdem so noch nach 12 Minuten die Adrenalinlösung unwirksam war, wird sie mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült.

Es wird in zweiter linker Schwimmhaut jetzt eine Arterie eingestellt. Diese hat

1) Meyer und Gottlieb, Exp. Pharmakologie 1914, S. 330 und 543.

7^h 55′ eine Arterienweite von 6 Teilstrichen.

7^h 57′. Arterie 7 Teilstriche.

7^h 59′. Arterie 7 Teilstriche.

8^h 00′. Arterie 6 Teilstriche. Aufträufeln einer 0,8%igen Saponinlösung.

8^h 01′. Arterie 7 Teilstriche.

8^h 06′. Arterie 8 Teilstriche. Kreislauf sehr lebhaft.

8^h 07′. Arterie 10 Teilstriche. Kreislauf sehr lebhaft, wie nach Veronalnatrium.

8^h 10′. Arterie 10—11 Teilstriche.

8^h 11′. Arterie 11 Teilstriche.

8^h 12′. Arterie 11—12 Teilstriche.

8^h 13′. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

8^h 14′. Arterie 11 Teilstriche.

8^h 15′. Arterie 10—11 Teilstriche.

8^h 16′. Arterie 9 Teilstriche.

8^h 17′. Arterie 9—10 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 20000.

8^h 18′. Schon 1 Minute nach Aufträufeln der Adrenalinlösung hat sich die Arterie auf 2—3 Teilstriche kontrahiert und ist ganz blaß geworden.

8^h 22. Der Kreislauf in der mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut steht bis auf ganz dünnen Strom in der Arterie und ganz schwachem venösem Rückfluß fast völlig.

8^h 24′. Arterie noch immer nur 2—3 Teilstriche breit und ganz blaß.

8^h 26′. Arterie noch immer blaß und 2—3 Teilstriche breit. Kreislauf wie 8^h 22.

Aus diesem Versuch sieht man deutlich, wie nach Vorbehandlung der Schwimmhaut mit einer 0,8%igen Saponinlösung eine an sich unwirksame Adrenalinlösung 1 : 20000 zu starker Wirkung kommt. Auch wurde in diesem Versuche die Arterie nach Aufbringen der Saponinlösung erweitert und der ganze Kreislauf verstärkt. Wiederholte Versuche zeigten immer ein Wirksamwerden der nach Abspülen der Saponinlösung gegebenen, verdünnten, an sich unwirksamen Adrenalinlösung. Die im obigen Versuch vorhandene Gefäßwirkung der Saponinlösung war indessen bei den wiederholten Versuchen nicht regelmäßig vorhanden.

Es zeigt sich also, daß auch das Saponin, offenbar infolge seiner Beziehungen zu den Lipoiden, in ähnlicher Weise wie das Veronalmolekül in Verbindung mit Natrium und Hydroxylionen die Durchlässigkeit der Froschhaut zu steigern vermag, obgleich bei Saponinen selbst keine dissoziierenden Hydroxylionen wie beim Veronalnatrium in Frage kommen können, hier also die Wirkung nicht mehr mit einer gesteigerten Dispersion der Kolloidmoleküle in Beziehung stehen kann, vielmehr nur auf chemische Veränderung der Lipoidmasse

zurückzuführen ist. Hieraus erklärt sich dann aber auch wohl, daß die Wirkung auf den Gefäßapparat beim Saponin nicht so ausgesprochen wie bei den Hydroxylionen hervortritt.

Schluß.

Wir kommen also zum Schluß zu dem Ergebnis, daß die in gewissem Sinne eine Sensibilisierung darstellende Steigerung der Wirksamkeit des Suprarenins durch das Veronalnatrium bei Applikation beider Substanzen auf die Froschschwimmhaut auf einer Permeabilitätssteigerung der für das Suprarenin normalerweise schwer durchlässigen äußersten Zellmembran der Haut beruht, welche als reversible spezifische Beeinflussung dieser Membran durch das Veronalmolekül in Verbindung mit den aus der Natriumverbindung freiwerdenden Hydroxylionen hervorgerufen wird. Wenn eine solche Veränderung durch diese Molekeln aber an der äußeren, den Körper umschließenden Membran bewirkt werden kann, so ist zu erwarten, daß dann diese Wirkungen sich auch an den ähnliche Hindernisse bietenden, im Körper gelegenen Membranen, z. B. an der Gefäß- und Kapillarwand, ja an den Membranen einzelner Zellen ebenfalls geltend machen können, und es ließe sich dann auch vielleicht die von uns beobachtete so auffallende Erweiterung der Gefäße sowohl nach Einwirkung von Veronalnatrium als nach der einfacher und kohlensaurer Alkalien auf eine solche Permeabilitätssteigerung der Zellmembranen mit anschließender, durch Hydroxylionen bewirkter gesteigerter Dispersion der Protoplasmakolloide und Quellung derselben, sowie der hierdurch bedingten Änderung der Elastizität der aus diesen Zellen gebildeten Gefäßwand zurückführen. Man würde dann aber auch jede Vermehrung freier Hydroxylionen in den Geweben unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen als ein die Erweiterung der kleinen Gefäße und Kapillaren und die Permeabilität ihrer Wand begünstigendes Moment anzusehen haben.

Substanzen, welche auf diese Weise Membranen durchlässiger zu machen vermögen, werden dann aber, auch wenn sie selbst keine weiteren spezifischen Muskel- und Nervenwirkungen hervorzurufen in der Lage sind, anderen Substanzen, welche in diesem Sinne zu wirken vermögen, den Weg zu ihrem Angriffspunkt unter Umständen so erheblich erleichtern, daß sie als Sensibilisatoren mit potenzierender Kraft erscheinen können.

Erinnert man sich ferner, daß bekanntlich bei Kohlensäureanhäufung in den Geweben durch dieselbe das indiffusible, an Eiweiß gebundene Alkali diesem entzogen und in diffusibles Alkali über-

geführt wird[1]), und daß dabei das im Blut entstehende kohlensaure Natron als solches dissoziierend unter Hydrolyse Hydroxylionen abspalten wird, so liegt auf Grund obiger Betrachtungen die Vermutung nahe, daß die erschlaffende Wirkung der Kohlensäure auf die Gefäßwand im Grunde auch auf einer durch sie bedingten Steigerung der Hydroxylionenkonzentration und ihrer Wirkung im obigen Sinne beruht.

Daß bei Einwirkung freier Kohlensäure auf die Froschschwimmhaut ebenfalls eine Erweiterung der arteriellen Gefäße auftritt, davon konnte ich mich durch Versuche überzeugen, aber die Adrenalinresorption wurde hierbei nicht gesteigert, was sich daraus erklärt, daß infolge des Überschusses an Kohlensäure Hydroxylionen durch Dissoziation aus Alkali an der äußeren Haut natürlich nicht auftreten können. Im Blut aber, wo durch die Strömung dissoziationsfähiges Alkali stets zur Verfügung steht, ist ein solches vermehrtes Auftreten unter Hydrolyse dissoziierender Hydroxylionen gegeben, so daß hier die Hydroxylionen ihre dispergierende Wirkung auf die Kolloide der Gefäßwand und Umgebung sehr wohl zu entfalten und Gefäßerweiterung herbeizuführen in der Lage sind.

Nun weist Volhard[2]) bei Besprechung der Entstehung von Stauungsödemen darauf hin, daß eine wichtige Aufgabe der Endothelmembranen sei, die Durchlässigkeit der Gefäßwand nach Bedarf zu regulieren und eine einfache Filtration zu verhindern. Wodurch diese Regulation bewirkt wird, darauf geht er indessen zunächst nicht näher ein, wohl aber nimmt er an, daß bei Stauungsvorgängen durch Anhäufung von Kohlensäure in den Geweben die Durchlässigkeit der Kapillarwand gesteigert werde und so die Bildung von Ödemen begünstige. Zum Schluß gibt er aber zu, daß eine befriedigende Erklärung des Einflusses der Kohlensäure noch ausstehe. Wie wir soeben gesehen haben, läßt sich eine solche Wirkung der Kohlensäure dadurch sehr wohl erklären, daß sie in der dargelegten Weise zur Bildung von Hydroxylionen führt, durch deren Wirkung auf die Protoplasmakolloide sich die gedachte Veränderung der Gefäßwände erklären läßt.

Damit würde dann aber der Kohlensäure eine regulatorische Bedeutung für die Lebensvorgänge zukommen, indem sie die Permeabilität der Gefäßwände wie der Membranen der einzelnen Zellen

1) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden.

2) F. Volhard, Erkrankungen der Nieren. Handbuch der innern Medizin von Mohr und Staehelin Bd. III, Teil II, S. 1250 ff.

unter Wirksammachung von Hydroxylionen verändert und hierdurch den Ein- und Austritt von Material in und aus den Geweben und Zellen ihren Bedürfnissen anpaßt.

Zusammenfassung.

Fassen wir zum Schluß die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen nochmals kurz zusammen:

1. Die Ursache für die hochgradige Steigerung der Adrenalinwirkung bei lokaler Applikation auf die Froschschwimmhaut durch vorangegebenes Veronalnatrium ist in der durch das Veronalnatrium hervorgerufenen besseren Resorptionsbedingung zu suchen. Dieselbe kommt auch in einer gesteigerten Strychninresorption von der Schwimmhaut aus nach vorangegangener Veronalnatriumvorbereitung zum Ausdruck.

2. Die gebesserte Resorption hängt nicht von der durch das Veronalnatrium erzeugten Kreislaufsteigerung ab, sondern ist die Folge einer durch das Veronalnatrium hervorgerufenen Permeabilitätssteigerung der Epidermis, da sie sich auch unter Ausschluß einer Zirkulationssteigerung durch Unterbindung und durch die die Zirkulation nicht mehr steigernden verdünnten Lösungen erzeugen läßt.

3. Bei dieser Permeabilitätssteigerung erscheint zunächst weniger der Veronal- als vielmehr der Natriumkomponente und den durch sie unter Dissoziation und Hydrolyse frei werdenden und zur Wirkung gelangenden Hydroxylionen die wesentliche Bedeutung zuzukommen, weil auch bei Natriumhydroxyd- und Natriumkarbonatlösungen, sowie bei anderen anorganischen Alkaliverbindungen die sich abspaltenden Hydroxylionen zu gleicher Resorptionssteigerung und Gefäßerweiterung führen. Da aber bei letzteren, wie die Tabelle zeigt, die Hydroxylionenkonzentrationen bei noch unwirksamen Lösungen noch erheblich höher als bei den stark wirksamen Veronalnatriumlösungen ist, so muß der Veronalkomponente doch auch ein Anteil an der spezifischen Wirkung zukommen.

4. Für eine Permeabilitätssteigerung bietet die Froschschwimmhaut besonders günstige Verhältnisse, da hier nur die eine von einer Kutikula überzogene Kornuumzellschicht das Resorptionshindernis bildet. Sie erscheint deshalb für solche Permeabilitätsversuche besonders geeignet.

5. Bei dieser durch dissoziierende Hydroxylionen anorganischer Alkalien und das Veronalnatrium hervorgerufenen Permeabilitätssteigerung handelt es sich nicht um eine irreversible Ätzwirkung, sondern um eine spezifische Beeinflussung der Membran, die mit dem

Verschwinden der wirksamen Ionen reversibel ist. Dieser spezifische Einfluß besteht bei den negativ geladenen Hydroxylionen wohl in einer durch sie bewirkten Dekondensation der Kolloide des Zellprotoplasmas und der Lipoidmembranen, welche die Quellungsfähigkeit der Eiweißkolloide und die Durchlässigkeit derselben wie der Lipoide für Wasser steigert.

6. Die durch die Veronalkomponente bedingte Verstärkung der Hydroxylionenwirkung dürfte auf ihrer Lipoidlöslichkeit in Verbindung mit ihrer Beziehung zum Natrium beruhen.

Auch das Saponin, dessen hämolytische Wirkung darauf zurückgeführt wird, daß es mit den Lipoiden der Blutkörperchen eine Verbindung einzugehen vermag, bedingt ebenfalls eine Resorptionssteigerung an der Epidermis und Gefäßerweiterung in der Schwimmhaut, die offenbar gleichfalls auf Beeinflussung der Kutikulalipoide beruht, auch ohne daß Hydroxylionen in Frage kommen.

7. Da die Kohlensäure das an Eiweiß gebundene indiffusible Alkali in diffusibles überführen kann, und dieses nach Dissoziation unter Hydrolyse zum Auftreten freier Hydroxylionen führt, welche Permeabilitätssteigerung der Membranen der Gefäße wie der Zellen zu bedingen vermögen, so ließe sich hierauf vielleicht die gefäßerweiternde Wirkung der Kohlensäure und die bei ihrer pathologischen Ansammlung auftretende Quellung der Gewebe erklären. Auch könnte ihr auf dieser Wirkungsgrundlage ein regulatorischer Einfluß auf die normalen Lebensvorgänge zukommen.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers.

IV. Mitteilung: Die Wirkung auf die glatte Muskulatur des Blutegels.

Von

Priv.-Doz. Dr. Georg Joachimoglu.

(Mit 6 Kurven im Text.)

Eine zufällige Beobachtung veranlaßte mich, im Anschluß an die früheren Mitteilungen[1]), die gezeigt haben, daß die drei Kampferisomeren als pharmakologisch gleichwertig anzusehen sind, die Wirkung des Kampfers am Blutegel näher zu untersuchen. Es zeigte sich nämlich, daß der Kampfer auf das zentrenfreie Blutegelpräparat eine charakteristische Wirkung ausübt.

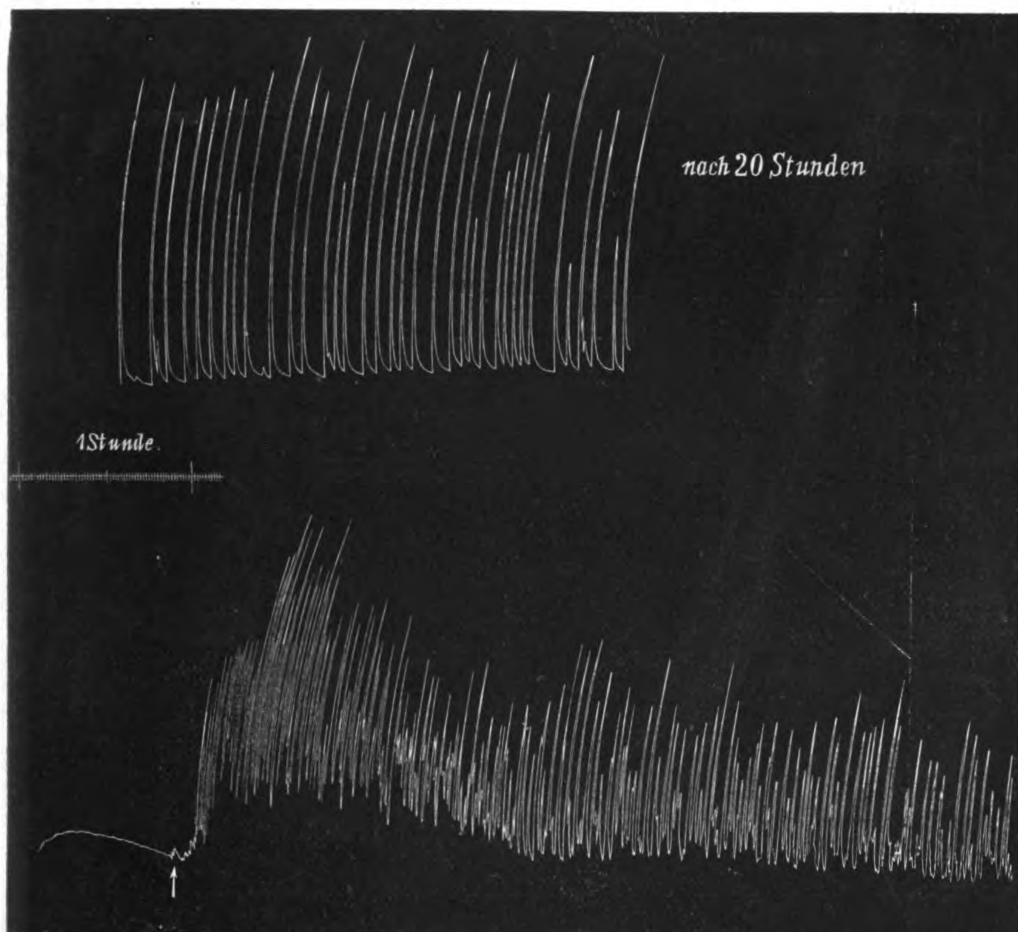
Die Präparation des Blutegelpräparates habe ich nach der von Fühner[2]) wiederholt beschriebenen Methode vorgenommen. Werden die Ganglien sorgfältig entfernt, so beschreibt das in froschisotonischer Ringerlösung suspendierte Blutegelpräparat auf der berußten Trommel eine fast gerade Linie.

Ersetzt man die normale Ringerlösung durch eine Ringerlösung, die in 1000 Teilen einen Teil Kampfer enthält, so beobachtet man kurze Zeit danach eine beträchtliche Tonussteigerung und gleichzeitig rhythmische Kontraktionen des Muskels, deren Amplitude ziemlich groß ist, wie aus der Kurve 1 hervorgeht. Nach 20 Stunden (vgl. den oberen Teil der Kurve) haben wir noch starke Kontrak-

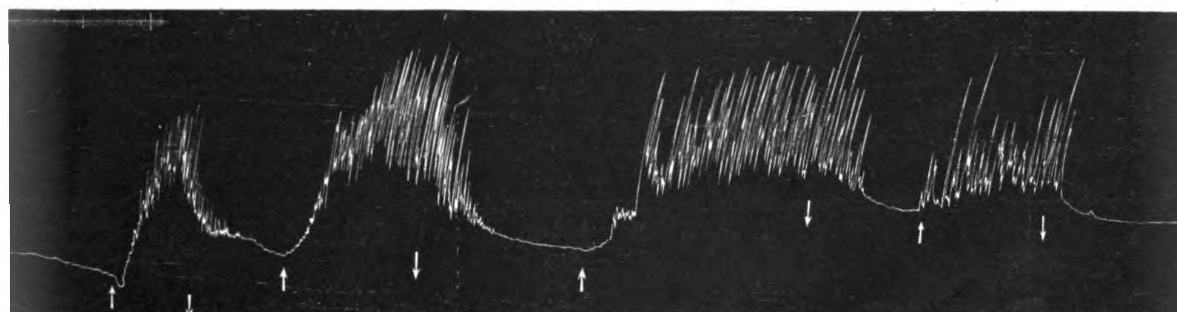
1) Vgl. dieses Archiv 1917, Bd. 80, S. 1, 259, 282.

2) H. Fühner, Ebenda 1918, Bd. 82, S. 81 und Nachweis der Gifte auf biologischem Wege, S. 43, Berlin 1911.

tionen, ja auch nach 40 und 60 Stunden sehen wir, daß das Blutegelsegment sich noch kontrahiert. Diese lange Anspruchsfähigkeit



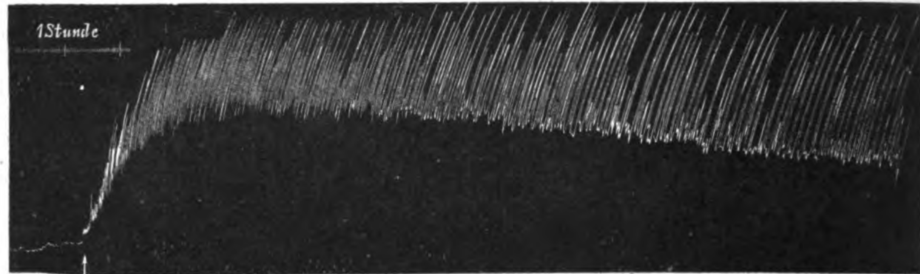
Kurve 1. Bei ↑ d-Kampfer 1 : 1000.



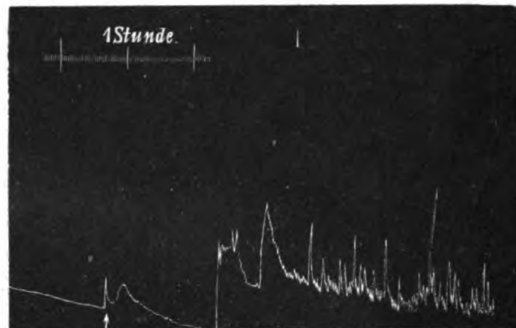
Kurve 2. 4 malige Vergiftung mit d-Kampfer 1 : 1000. Bei ↑ Kampferlösung. Bei ↓ Ringerlösung.

der Blutegelmuskultatur gegenüber der Kampferwirkung geht auch aus dem Versuch, den Kurve 2 wiedergibt, hervor. Hier ist dasselbe

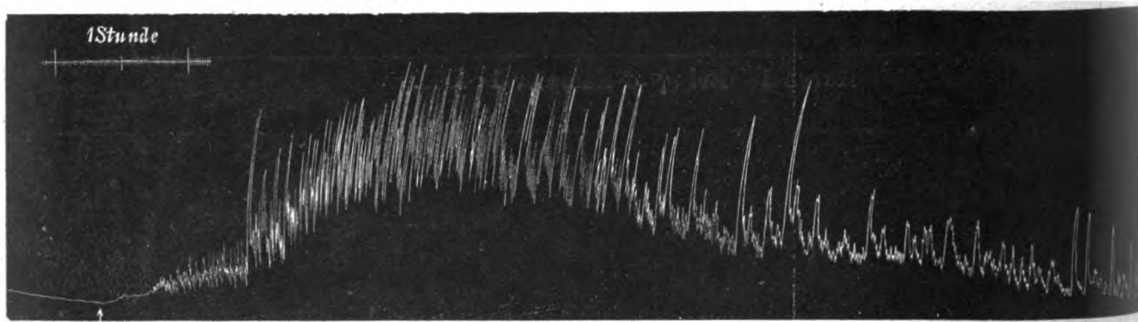
Präparat viermal hintereinander mit d-Kampferlösung vergiftet. Wenn man die Kampferlösung durch Ringerlösung ersetzt, so hört die Kampferwirkung nicht sofort auf, sondern erst nach etwa $^1/_2$ Stunde hat der Tonus nachgelassen und die Kontraktionen haben aufgehört.



Kurve 3. Bei ↑ Kampfer 1 : 3000.



Kurve 4. Bei ↑ d-Kampfer 1 : 6000.



Kurve 5. Bei ↑ l-Kampfer 1 : 6000.

Eine d-Kampferlösung 1 : 3000 ruft noch eine sehr beträchtliche Tonussteigerung und starke rhythmische Kontraktionen hervor (vgl. Kurve 3). Bei einer Konzentration 1 : 6000 ist die Tonussteigerung nicht erheblich, rhythmische Kontraktionen sind sehr deutlich (vgl. Kurve 4). Kurve 5 gibt einen Versuch mit l-Kampfer 1 : 6000, auch hier sehen

wir eine Tonussteigerung (nicht so stark, wie bei den starken Konzentrationen) und starke rhythmische Kontraktionen.

Die einzelnen Versuche mit d-, l- und i-Kampfer habe ich in folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 1.

Versuche mit d-Kampfer.

Versuche Nr.	Kampfer-konzentration in Ringer	Ergebnis
1	1:1000	Starke Zunahme des Tonus, rhythmische Kontraktionen, nach 2 Stunden Abnahme des Tonus (vgl. Kurve 1)
2	1:1500	Zunahme des Tonus, starke rhythmische Kontraktionen, nach etwa 3 Stunden Abnahme des Tonus
3	1:2000	Zunahme des Tonus, rhythmische Kontraktionen
4	1:3000	Wie Versuch 3 (vgl. Kurve 3)
5	1:4000	
6	1:5000	
7	1:6000	Geringe Tonussteigerung, rhythmische Kontraktionen (vgl. Kurve 4)
8	1:7000	Ganz geringe Wirkung
9	1:8000	Keine Wirkung

Tabelle 2.

Versuche mit l-Kampfer.

Versuche Nr.	Kampfer-konzentration in Ringer	Ergebnis
1	1:1000	Starke Tonuszunahme, rhythmische Kontraktionen
2	1:1500	Zunahme des Tonus, starke rhythmische Kontraktionen
3	1:2000	Wie Versuch 3, Tabelle 1
4	1:3000	Wie Versuch 4, Tabelle 1
5	1:4000	
6	1:5000	
7	1:6000	(Vgl. Kurve 5)
8	1:7000	Keine Wirkung
9	1:8000	

Tabelle 3.

Versuche mit i-Kampfer.

Versuche Nr.	Kampfer-konzentration in Ringer	Ergebnis
1	1:1000	Starke Tonuszunahme, rhythmische Kontraktionen
2	1:1500	Wie Versuch 2, Tabelle 1
3	1:2000	Wie Versuch 3, Tabelle 1
4	1:3000	
5	1:4000	
6	1:5000	
7	1:6000	Geringe Wirkung
8	1:7000	
9	1:8000	Keine Wirkung

Es ergibt sich daraus, daß auch hier die drei Kampferisomeren qualitativ und quantitativ gleich wirken. Die Wirkung erinnert sehr an die von Trendelenburg[1]) an Regenwürmern genau studierte Santoninwirkung. Wie beim Santonin, das neben dem Zentralangriffspunkt als Krampfgift, bei Blutegeln auch eine periphere Wirkung zeigt, so haben wir neben der Kampferwirkung auf das Zentralnervensystem, die bei höheren Tieren zu starken Krämpfen führt, hier ebenfalls einen peripheren Angriffspunkt anzunehmen. Weiter sehen wir, daß, wie Santonin, auch Kampfer an der Muskulatur des Blutegels einen Dauerzustand von Erregung hervorruft, die noch 20 Stunden nach der Applikation (vgl. Kurve 1 oben) noch zu starken rhythmischen Kontraktionen führt. Zu beachten ist weiter, daß, wie bei Santonin, die Wirkung reversibler Natur ist.

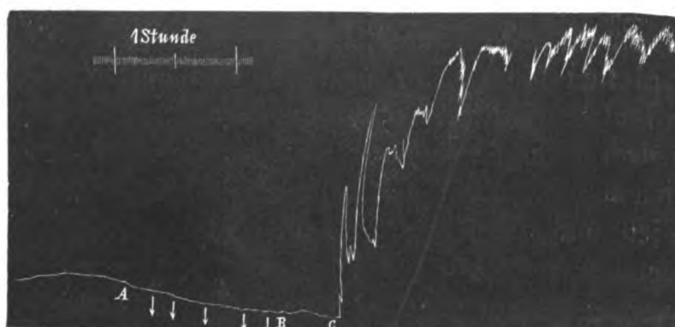
Es wurde weiter geprüft, ob der Kampfer auch auf den quergestreiften Muskel höherer Tiere wirkt. Seine kurareartige Wirkung am ganzen Frosch ist schon lange bekannt. Wir tauchten den isolierten Gastroknemius in Kampferlösung 1:1000, wobei wir den Apparat von Boehm[2]) benutzten. Irgendeine Wirkung, wie wir sie bei der Muskulatur des Blutegels beobachtet haben, konnte hier nicht festgestellt werden.

Von großer Bedeutung ist bei jedem Gift die Feststellung seines Angriffspunktes. Die beschriebene Kampferwirkung ist selbstverständlich peripherer Art. Es fragt sich nur, ob wir es mit einer Wirkung auf die Muskulatur oder auf die Nervenendigungen zu tun

1) P. Trendelenburg, Dieses Archiv 1916, Bd. 79, S. 190.

2) Boehm, Ebenda 1910, Bd. 63, S. 156.

haben. Wir haben ähnliche Versuche angestellt, wie sie **Führer**[1]) zur Feststellung des Angriffspunktes des Physostigmins ausgeführt hat. Einen interessanten Versuch gibt Kurve 6 wieder. Wir vergifteten das Blutegelsegment mit einer Bariumchloridlösung in Ringer im Verhältnis 1 : 100000. Eine Wirkung erfolgte nicht (*A*). Nun wurde das Präparat innerhalb 1 Stunde 5 mal mit Ringerlösung ausgewaschen und dann in d-Kampferlösung 1 : 20000 gebracht. Auch hier erfolgte keine Wirkung (*B*). Etwa 20 Minuten später wurde eine Ringerlösung appliziert, die Bariumchlorid 1 : 100000 und d-Kampfer 1 : 20000 enthielt. Es erfolgte prompt eine starke Tonussteigerung, die nach etwa 30 Minuten so stark war, daß der Schreibhebel über die berußte Fläche hinausging (*C*). Gleichzeitig wurden auch hier lebhafte rhythmische Kontraktionen beobachtet. Wir sehen also,



Kurve 6. Bei *A* $BaCl_2$ 1 : 100 000. Bei ↓ Ringerlösung. Bei *B* d-Kampfer 1 : 20 000. Bei *C* $BaCl_2$ 1 : 100 000 + d-Kampfer 1 : 20 000.

daß die Wirkung des Kampfers durch Barium verstärkt wird und können wohl hier von einem potenzierten Synergismus sprechen. **Führer** (a. a. O.) hat auf Grund ähnlicher Versuche den Schluß gezogen, daß die ältere Annahme, wonach das Physostigmin an der kontraktilen Muskelsubstanz angreift, die richtige sei. Nimmt man an, daß das Bariumion den Muskel selbst und nicht Nervenendapparate beeinflußt, so ist wohl diese Annahme als die richtige anzusehen. Mit absoluter Sicherheit kann dies freilich noch nicht nachgewiesen werden. Trotzdem scheint mir, daß die **Führersche** Annahme zu Recht besteht und ich glaube, auf Grund des Synergismus zwischen Barium und Kampfer, daß auch diesem eine Wirkung auf die Muskeln selbst zukommt.

Wenn die Wirkung des Santonins als Anthelminthicum durch die starke Erregung der Wurmmuskulatur bedingt ist, so ist daran zu

---

1) **Führer**, Dieses Archiv 1917, Bd. 82, S. 51.

denken, da der Kampfer die gleiche Wirkung zeigt, ihn therapeutisch gegen Würmer anzuwenden. Ich hatte früher Gelegenheit in einem klinischen Fall mich davon zu überzeugen, daß gegen Oxyuren Mastdarmspülungen mit einer wässerigen Thymollösung sehr wirksam sind und ich habe aus diesem Grunde auch das Thymol am Blutegel untersucht. Bei Konzentrationen von etwa 1 : 2000 in Ringerlösung sehen wir auch hier starke Tonussteigerung und rhythmische Kontraktionen, die freilich nicht von so langer Dauer sind, wie bei den Kampferversuchen. Es würde interessant sein, noch andere verwandte Verbindungen dieser Körper am Blutegel zu untersuchen. Darüber soll später berichtet werden.

Zusammenfassung.

1. Wässerige Kampferlösungen rufen in Konzentrationen 1 : 1000 bis 1 : 5000 eine starke Tonussteigerung und rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur des Blutegels hervor. Die Wirkung ähnelt der Santoninwirkung.

2. Die drei Kampferisomeren wirken qualitativ und quantitativ gleich. Barium verstärkt die Kampferwirkung. Der Kampfer wirkt wahrscheinlich auf die Muskulatur und nicht durch Beeinflussung von Nervenendapparaten.

3. Thymol zeigt am Blutegel eine ähnliche Wirkung.

4. Wie Thymol, so kann vielleicht auch Kampfer namentlich in Form von Klistieren mit wässerigen Lösungen therapeutisch gegen Würmer angewandt werden.

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft.

Von den auf der 86. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Bad Nauheim anwesenden Pharmakologen wurde die »Deutsche Pharmakologische Gesellschaft« gegründet. Diese Gesellschaft soll Ärzte, Chemiker und Biologen zusammenfassen, die sich wissenschaftlich oder praktisch mit Pharmakologie beschäftigen. Jahresbeitrag ℳ 20.—. Anmeldungen zum Beitritt sind zu richten an den Schriftführer Priv.-Doz. Dr. Hermann Wieland, Pharmakologisches Institut, Freiburg i. Br.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

88. Band **1. u. 2. Heft**

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN und **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN. — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN BADEN-BADEN

88. Band 1. u. 2. Heft

(Mit 16 Kurven im Text)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1920

Ausgegeben am 5. Oktober 1920

INHALT.

Seite

XI. **Fahrig,** Über die Vergiftung durch Pilze aus der Gattung Inocybe (Rißpilze und Faserköpfe). (Mit 1 Tafel) 227

XII. **Kämmerer,** Bakterien und Blutfarbstoff. (Mit 1 Abbildung, 1 Schema und 3 Tafeln) 247

XIII. **Storm van Leeuwen** und **Eerland,** Adsorption von Giften an Bestandteile des tierischen Körpers. I. Das Bindungsvermögen von Serum und Hirnsubstanz für Kokain. (Mit 1 Abbildung und 3 Kurven) 287

XIV. **Storm van Leeuwen** und **van den Broeke,** Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte. I. Mitteilung (Mit 8 Kurven im Text) 304

XV. **Storm van Leeuwen** und **v. d. Made,** Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte. II. Mitteilung. (Mit 6 Kurven im Text). 318

XVI. **Jacobj,** 16. Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund seiner spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen durch Hydroxylionen 333

XVII. **Joachimoglu,** Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers. IV. Mitteilung: Die Wirkung auf die glatte Muskulatur des Blutegels. (Mit 6 Kurven im Text) 364

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Preis eines jeden Bandes M. 90.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Pusch, Berlin SW 48,** Wilhelmstraße 28.

Verantwortlicher Herausgeber: Professor Dr. O. Schmiedeberg, Baden-Baden.



